

2020-2021

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Le microbiote et les pathologies du système nerveux central

--

The microbiota and pathologies of central nervous system

État des connaissances actuelles

CORBES Sixtine

Née le 15 octobre 1993 à Le Mans (72)

Sous la direction du Dr Nicolas CLERE

Membres du jury

Dr EVEILLARD Matthieu | Président

Dr CLERE Nicolas | Directeur

Dr LANDREAU Anne | Membre

Dr BEN LHABIB Reda | Membre



Soutenue publiquement le :
21 juin 2021

**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine

DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine

RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie

HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Thérapeutique	
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan
BARBEROUSSE Michel

Anglais
Informatique

Médecine
Médecine

BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

ATER

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmacie
MESSAOUDI Khaled	Immunologie	Pharmacie
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmacie

PLP

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
---------------------	------------------	----------

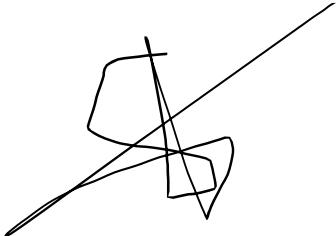
AHU

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) CORBES Sixtine
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
Constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant(e) le **01/06/2021**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "CORBES Sixtine". The signature is fluid and cursive, with some loops and variations in line thickness.



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

REMERCIEMENTS

À mon président de thèse,

Monsieur Matthieu ÉVEILLARD, pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de ma soutenance de thèse et pour vous être rendu disponible. Je garde en mémoire un excellent souvenir de vos enseignements.

À mon directeur de thèse,

Monsieur Nicolas CLERE, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Je vous remercie pour la qualité de votre encadrement et de vos enseignements durant ces dernières années. Un grand merci également pour votre bienveillance et votre professionnalisme qui constituent un vrai modèle de conduite pour moi.

Aux membres du jury,

Madame Anne LANDREAU, c'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Au-delà de vos qualités d'enseignant, je voudrais souligner vos qualités humaines et votre gentillesse.

Reda BEN LHABIB, mon ami, je te remercie pour ta présence aujourd'hui ainsi que durant toutes ces années. Nous avons partagé ensemble des épreuves ainsi que des réussites et c'est un honneur pour moi de te compter parmi les membres de mon jury ainsi que dans ma vie. Avec tous mes vœux de réussite et de bonheur.

Aux enseignants et aux personnels de la faculté de pharmacie d'Angers,

Merci pour vos enseignements, votre disponibilité et votre investissement qui m'ont permis de devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui.

À Éric COUSEIN,

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre altruisme et la confiance que vous m'avez accordée, dès la sortie de mes études. Je tenais également à vous remercier pour tous les enseignements que j'ai pu tirer en travaillant auprès de vous, tant sur le plan pharmaceutique, que personnel. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

REMERCIEMENTS

À mes ami(e)s,

À Rhizlane, ma riri, merci d'être une amie si attentionnée. Tu as calé calé l'affaire et maintenant c'est à mon tour. Je te souhaite une vie remplie d'amour et de bonheur.

À Victoria, je te remercie d'avoir toujours été présente, de près comme de loin, dans ma vie. Tu es une vraie guerrière et un modèle pour moi. Je remercie également Paul qui, au fil du temps, est devenu un ami qui compte énormément pour moi, merci pour tous tes conseils.

À Clémence, ma cléclé, quel bonheur de t'avoir dans ma vie ! Tu es un vrai souffle de vie et je ne me lasserai jamais de ton rire si communicatif. Je remercie également mon petit Zhan qui compte beaucoup pour moi.

À Camille, merci pour ces bons moments passés ensemble. Je te souhaite de réaliser tous tes projets.

À Marine, merci pour ta joie de vivre, tes conseils avisés, et ton inspiration.

À Sara, une de mes plus belles rencontres de la faculté. Merci d'être un réel soleil dans ma vie.

À Cindy, je te remercie pour tous ces doux moments passés ensemble et à très vite à la Réunion pour de nouvelles aventures.

À Arthur, mon double maléfique, nous sommes restés amis dans les hauts comme dans les bas durant toutes ces années à la faculté et encore aujourd'hui. Je ne te remercierai jamais assez pour m'avoir permis de rencontrer mon Julien. Je veux que tu saches à quel point je chéris notre amitié. Je suis vraiment chanceuse de t'avoir à mes côtés.

À Louis Leuch, Louis goutte, Thib, Lucile et Guillaume, je vous remercie sincèrement de m'avoir si bien intégrée, je vous porte très fort dans mon cœur et vous remercie pour tous ces moments de joie partagés ensemble et ceux à venir.

REMERCIEMENTS

À Anaïs, ma nana, qui l'aurait cru, des années auparavant, que nous deviendrions si proches. Ma nana, les mots me manquent pour décrire à quel point tu es précieuse pour moi. J'aimerais simplement te dire que j'ai une chance incroyable de t'avoir à mes côtés. Tu es un réel pilier dans ma vie, merci d'être toi.

À Laura, ma lolo, tant d'années partagées ensemble, de fous rires, de pleurs, de folies, de danses, de voyages et de projets. Bien évidemment, je te remercie pour tout le temps et le travail que tu as engagés pour me permettre aujourd'hui de soutenir ma thèse mais je souhaite surtout te remercier pour ta douceur, ta bienveillance, et ta présence sans faille. Les mots me manquent mais je pense que tu sais déjà tout, tu es comme une sœur pour moi.

À Amélie, mon petit cœur, je remercie chaque jour d'avoir une amie comme toi auprès de moi. Nous nous sommes rencontrées par hasard, et notre relation n'a fait que grandir au fil des années, des voyages partagés, des fous rires, des discussions sans fin et aujourd'hui je te considère comme une sœur. Tu as toujours été là pour moi et sache que je ferai de même pour toi. Je suis si fière de la femme que tu es devenue. Je remercie également Clément qui est devenu un ami très cher dans mon cœur, je te souhaite d'être couronnée de succès cette année pour vous permettre de débuter votre nouvelle vie à deux.

À ma belle-famille,

Anne-Lise, François, Matthieu, Aurèle, Théa, Thomas, Marion, Louis, Marie, Marie, Lucie et Monique merci de m'avoir accueillie dans votre famille et de m'avoir permis aujourd'hui de me sentir si bien entourée.

Les années futures promettent d'être remplies de joies, de bonheurs, de naissances, de rires, d'engagements ensemble.

À ma famille,

À toute ma famille, je vous remercie d'avoir joué un rôle fondamental dans mon éducation et de m'avoir soutenue tout au long de mes études. Je suis consciente de la chance que j'ai d'avoir une famille si soudée. Je vous adresse toute ma gratitude, du fond du cœur.

À ma marraine, ma tata chérie, merci d'avoir toujours été présente depuis ma naissance, je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

REMERCIEMENTS

À mon Tom, je te remercie pour ta présence et te souhaite de garder en toi cette flamme qui t'anime. J'admire ta dévotion, ta détermination et ta bienveillance. Je serai toujours là pour toi.

À ma sœur, Jade, après quelques années tumultueuses, je ne garde en mémoire que nos bons souvenirs et notre complicité retrouvée. Je souhaite par ces quelques mots te dire que je t'aime petite sœur et que je suis très fière de toi.

À ma grand-mère, mamie jojo, une femme incroyable et un modèle pour moi.

Ces quelques lignes ne suffiront pas mais je souhaiterai te remercier pour tout l'amour que tu m'as donné, pour tous ces moments partagés toutes les deux, pour tous tes petits plats concoctés avec amour que je réchauffais dans mon studio et que j'affectionne toujours autant, pour notre complicité et pour ton engagement dans tous les projets qui me tiennent à cœur.

Je te promets d'être toujours à tes cotés pour te soutenir comme tu l'as si bien fait pour moi. Avec toute mon admiration, mon respect et ma reconnaissance.

À mes parents, Papa, Maman, je vous remercie pour votre soutien sans faille. Merci de m'avoir inculqué des valeurs qui vous sont chères, celles du travail, de la persévérance et de l'amour infini. Je ne pourrai oublier tout ce que vous avez fait pour nous depuis notre naissance. Je vous remercie de nous avoir permis d'étudier dans d'aussi bonnes conditions et permis d'en arriver là où nous sommes aujourd'hui, Jade et moi. Vous pouvez désormais être fiers. J'espère un jour avoir la chance, la force et le courage d'élever mes enfants comme vous avez si bien pu le faire.

Ce travail est le fruit de vos efforts, de vos sacrifices et de vos encouragements, cette thèse vous revient.

À Julien,

Mon coéquipier, mon amour.

Une page se tourne aujourd'hui et c'est désormais à ton tour de te lancer dans l'aventure de la thèse. Je serai là, je te soutiendrai, t'encouragerai comme tu l'as si bien fait ces derniers mois, dans ce projet et dans tous les autres que nous entreprendrons ensemble.

À ta force de caractère, ta détermination et ton empathie, qui m'ont toujours portée vers le haut et permis de me dépasser.

Merci d'être toi, et de faire de moi la meilleure version de moi-même.

À mes deux étoiles, qui veillent sur moi.

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
TABLE DES FIGURES	19
TABLE DES TABLEAUX.....	20
INTRODUCTION	1
LE MICROBIOTE	2
1. DEFINITION.....	2
2. TECHNIQUES D'IDENTIFICATIONS	2
3. COMPOSITION	3
3.1. <i>Composition qualitative et quantitative</i>	3
3.2. <i>Microbiote de l'homme sain : Mythe ou réalité.....</i>	8
4. ÉVOLUTION.....	8
4.1. <i>In utero</i>	8
4.2. <i>Modes d'accouchements</i>	9
4.3. <i>Modes d'allaitements</i>	10
4.4. <i>Age adulte</i>	11
4.5. <i>Senescence.....</i>	12
5. ROLES.....	14
5.1. <i>Rôle de protection.....</i>	15
5.1.1. <i>Effet barrière</i>	15
5.1.2. <i>Défense</i>	15
5.2. <i>Rôle immunitaire</i>	16
5.3. <i>Rôles métaboliques.....</i>	16
5.3.1. <i>Métabolisme digestif.....</i>	17
a) <i>Métabolisme des lipides.....</i>	17
b) <i>Métabolisme des glucides.....</i>	18
c) <i>Métabolisme des protéines.....</i>	19
d) <i>Métabolisme des gaz.....</i>	20
5.3.2. <i>Synthèse de neurotransmetteurs.....</i>	21
5.3.3. <i>Synthèse de vitamines.....</i>	21
6. MODULATIONS.....	21
6.1. <i>Alimentation</i>	22
6.2. <i>Situation géographique</i>	23
6.3. <i>État psychologique</i>	23
6.3.1. <i>Stress</i>	23
6.3.2. <i>Activité physique</i>	24
6.3.3. <i>Rythme circadien.....</i>	24
6.4. <i>Infection.....</i>	25
6.5. <i>Traitements</i>	25
6.5.1. <i>Antibiothérapie</i>	25
6.5.2. <i>Chimiothérapie.....</i>	26
6.5.3. <i>IPP</i>	26
6.5.4. <i>Charbon activé</i>	27
6.6. <i>Transplantation fécale.....</i>	27
7. DYSBIOSES.....	28
7.1. <i>Définition</i>	28
7.2. <i>Conséquences et perspectives</i>	29
MICROBIOTE, MALADIES PSYCHIATRIQUES ET NEURODEGENERATIVES	31
1. Axe MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU.....	31
1.1. <i>Méthodes d'études sur modèles murins</i>	31
1.1.1. <i>Contours et intérêts de l'utilisation des modèles murins</i>	31
1.1.2. <i>Tests comportementaux</i>	32
a) <i>Test de Step-down</i>	32

b)	Test clair-obscur	32
c)	Test de l'enfouissement de billes	32
d)	Test de l'open-field.....	33
e)	Test du labyrinthe en croix surélevé	33
f)	Test de la nage forcée	33
1.2.	<i>Systèmes de communication de l'axe Microbiote-Intestin-Cerveau</i>	34
1.2.1.	Voies de communication neurales	34
a)	Système nerveux autonome et système nerveux entérique.....	34
b)	Le nerf vague	34
1.2.2.	Voies de communication endocriniennes	35
a)	Les cellules entéroendocrines	35
b)	La sérotonine.....	35
c)	Le tryptophane	36
d)	Le GABA.....	36
1.2.3.	Système immunitaire	37
2.	ANXIETE ET MICROBIOTE	38
2.1.	<i>Troubles anxieux - généralités</i>	38
2.1.1.	Définition.....	38
2.1.2.	Physiopathologie.....	38
2.1.3.	Clinique.....	39
2.1.4.	Diagnostic.....	39
2.1.5.	Prise en charge	40
a)	Bilan initial	40
b)	Traitements	40
c)	Schéma récapitulatif de la prise en charge des TAG	43
2.2.	<i>Microbiote : Actions et modulations sur l'anxiété et le stress</i>	44
2.2.1.	Grossesse, naissance, enfance	44
2.2.2.	Age adulte	45
3.	DEPRESSION ET MICROBIOTE	48
3.1.1.	Définition.....	48
3.1.2.	Physiopathologie	48
3.1.3.	Clinique.....	49
3.1.4.	Diagnostic.....	49
3.1.5.	Prise en charge	51
a)	La psychothérapie	51
b)	Les traitements antidépresseurs	52
c)	Schéma récapitulatif de la prise en charge des troubles dépressifs	55
3.2.	<i>Microbiote : Actions et modulations sur la dépression</i>	56
3.2.1.	Augmentation de la perméabilité intestinale.....	56
3.2.2.	Inflammation chronique.....	57
3.2.3.	Hyperactivité de l'axe HPA	57
3.2.4.	Modification du profil du microbiote	57
3.2.5.	Déséquilibre des neurotransmetteurs	58
4.	PARKINSON ET MICROBIOTE	60
4.1.	<i>Parkinson généralités</i>	60
4.1.1.	Définition.....	60
4.1.2.	Physiopathologie	60
4.1.3.	Clinique.....	61
4.1.4.	Diagnostic.....	62
4.1.5.	Prise en charge	63
a)	Bilan initial	63
b)	Traitements médicamenteux	65
c)	Schéma récapitulatif de la prise en charge de la maladie de Parkinson	68
4.2.	<i>Microbiote : Actions et modulations sur la maladie de Parkinson</i>	69
4.2.1.	Corps de Lewy	69
4.2.2.	Troubles digestifs	69
4.2.3.	Dysbiose	70
4.2.4.	Modification de la perméabilité	70
5.	ALZHEIMER ET MICROBIOTE	71
5.1.	<i>Alzheimer généralités</i>	71
5.1.1.	Définition.....	71
5.1.2.	Physiopathologie	71

5.1.3.	Clinique.....	73
5.1.4.	Diagnostic.....	74
5.1.5.	Prise en charge	74
a)	Prise en charge non médicamenteuse	74
b)	Prise en charge médicamenteuse	75
5.2.	<i>Microbiote : Actions et modulations sur la maladie d'Alzheimer</i>	76
5.2.1.	GABA	76
5.2.2.	Les récepteurs NMDA.....	77
5.2.3.	BDNF.....	78
5.2.4.	Composition du microbiote.....	78
5.2.5.	Infections.....	80
	PROBIOTIQUES ET MALADIES PSYCHIATRIQUES ET NEURODEGENERATIVES	82
1.	PROBIOTIQUES	82
1.1.	<i>Historique</i>	82
1.2.	<i>Définition</i>	82
1.3.	<i>Prébiotiques</i>	83
1.4.	<i>Postbiotiques</i>	84
1.5.	<i>Synbiotiques</i>	84
1.6.	<i>Classification</i>	85
1.6.1.	Les bactéries lactiques	85
a)	Les bifidobactéries	85
b)	Les lactobacilles.....	86
1.6.2.	Les levures	86
2.	CRITERES A REMPLIR	86
2.1.	<i>Critères à remplir selon l'Anses</i>	86
2.1.1.	Souches vivantes	87
2.1.2.	Quantité suffisante.....	87
2.1.3.	Innocuité	87
2.1.4.	Bénéfice.....	88
2.2.	<i>Sécurité et qualité</i>	88
3.	MODES D'ACTIONS	89
3.1.	<i>Inflammation</i>	89
3.2.	<i>Perméabilité intestinale</i>	90
3.3.	<i>Motilité intestinale</i>	91
3.4.	<i>Synthèse de bactériocines</i>	92
4.	AVANTAGES DES PROBIOTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	93
4.1.	<i>Anxiété</i>	93
4.2.	<i>Dépression</i>	94
4.3.	<i>Maladie de Parkinson</i>	96
4.4.	<i>Maladie d'Alzheimer</i>	97
5.	LIMITES	99
5.1.	<i>Facteurs de résistance aux probiotiques</i>	100
5.2.	<i>Effets indésirables et précautions d'emploi</i>	101
5.2.1.	Effets systémiques.....	101
5.2.2.	Effets métaboliques	102
5.2.3.	Stimulation du système immunitaire	103
5.2.4.	Résistance aux antibiotiques.....	104
5.2.5.	Effets indésirables digestifs	104
5.3.	<i>Non-conformité</i>	104
5.4.	<i>Limite des études</i>	105
6.	PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE	107
6.1.	<i>Exemples de spécialités disponibles en officine</i>	107
6.1.1.	Prise en charge du stress.....	109
a)	BioticP3 Stress®	109
b)	ProbiovanceS3®	110
c)	Bion Équilibre®	111
6.1.2.	Prise en charge des troubles de l'humeur	112
a)	Florinae®	112
b)	Psychobiotiques complexe®	113

6.1.3.	Spécialités destinées aux seniors	114
a)	Bion3 Senior®	114
b)	Bactiol Senior®	116
CONCLUSION	117
BIBLIOGRAPHIE	119

Liste des abréviations

AA	Acides aminés
ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGCC	Acides gras à chaines courtes
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ASF	Altered Schaedler flora
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDI	Beck depression inventory
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BSH	Bile salt hydrolase
CEE	Cellules entéroendocrines
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CRF	Corticotropin Releasing Factor
CRH	Corticotropin-releasing hormone
CRP	Protéine-C-réactive
ECG	Électrocardiogramme
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAO	Food and agricole organization
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GF	Germ free
GRAS	Generally recognised as safe
GSH	Glutathion
HAM-D	Hamilton rating scale depression
HAS	Haute autorité de santé
HHS	Hypothalamo-hypophysio-surrénalien
IgA	Immunoglobuline de type A
IL-6	Interleukine 6
IMAO	Inhibiteur de la monoamine-oxydase de type A
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonnance magnétique

ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine
MADRS	Montgomery-Asberg depression rating scale
MAO-A	Monoamine-oxydase de type A
MDA	Malondialdéhyde
MDS-UPDRS	Movement disorder society-Unified Parkinson's disease rating scale
MICI	Maladies inflammatoires chroniques
MMSE	Mini-mental state examination
NMDA	N-methyl-D-aspartate
OMS	Organisation mondiale de la santé
QPS	Qualified presumption of safety
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux centrale
SNE	Système nerveux entérique
SRIS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
TAG	Trouble anxieux généralisé
TCC	Thérapie cognitive et comportementale
TDM	Trouble dépressif majeur
TNF	Tumor necrosis factor

Table des figures

Figure 1 : Composition et densité du microbiote intestinal. La concentration en micro-organismes est croissante de la bouche au côlon. Illustration : Carole Fumat (3)	4
Figure 2 : Arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (Phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal (6)	5
Figure 3 : Modification de la composition du microbiote au cours de la vie (15)	12
Figure 4 : Facteurs pathologiques et physiologiques pouvant impacter la composition du microbiote chez l'individu de plus de 65 ans (2)	12
Figure 5 : Comparaison des compositions des phylums bactériens entre l'adulte jeune et le sujet âgé (2)	14
Figure 6 : Principales fonctions du microbiote intestinal (3)	14
Figure 7 : Chaine trophique de la dégradation et de la fermentation des polyosides dans le côlon humain (24)	19
Figure 8 : Métabolisme microbien des protéines dans le colon humain (24)	20
Figure 9 : Illustration des 3 différents types de dysbiose (2)	29
Figure 10 : Voies de transmissions de l'axe microbiote-intestin-cerveau (61).....	37
Figure 11 : Arbre décisionnel du trouble anxieux généralisé (64).....	43
Figure 13 : Action de l'axe HHS sur le microbiote intestinal (2)	47
Figure 14 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression (80)	55
Figure 15 : Perturbation de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans le développement de la dépression (87)	59
Figure 16 : Évolution progressive des symptômes et du retentissement personnel de la maladie de Parkinson. La durée des 4 phases peut être différente d'un patient à l'autre (102)	62
Figure 17 : Scintigraphie cérébrale par DaTSCAN (103).....	63
Figure 18 : Arbre décisionnel de l'initiation de traitement de la maladie de Parkinson (105)	68
Figure 19 : Schéma récapitulatif de l'impact de la dysbiose dans la maladie d'Alzheimer (128)	79

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification du phylum des Firmicutes (7)	6
Tableau 2 : Classification du phylum des Bacteroidetes (7).....	6
Tableau 3 : Classification du phylum des Actinobacteria (7).....	7
Tableau 4 : Effets du stress sur la composition du microbiote intestinal du nourrisson (68) ..	45
Tableau 5 : Évaluation de l'intensité de l'épisode dépressif selon les critères de CIM-10 et de DSM-5 (75)	48
Tableau 6 : Facteurs de risque suicidaire (75)	51

Introduction

Durant les dix dernières années, les recherches et publications portant sur le microbiote intestinal humain ont explosé. Cela a été possible grâce aux nouvelles techniques d'approches scientifiques qui ont permis aux scientifiques de s'interroger sur l'impact du microbiote intestinal dans la santé humaine et la maladie.

Le rôle du microbiote intestinal dans le maintien de l'homéostasie digestive n'est plus à prouver, et la rupture de cette homéostasie peut avoir des conséquences, à l'origine du développement de pathologies digestives, inflammatoires, métaboliques etc.

Récemment, des études ont mis en lumière l'implication du microbiote dans le développement de pathologies touchant le système nerveux central et compte tenu de l'explosion des spécialités à base de probiotiques disponibles en pharmacie, il paraissait judicieux de faire un lien entre ces deux sujets et de faire un point sur les connaissances actuelles.

Dans cette thèse, nous aborderons dans un premier temps le microbiote afin de mieux appréhender sa composition, son développement, son évolution, ses différents rôles, ce qui peut l'altérer ou le modifier et les conséquences de son altération.

Dans un second temps nous nous pencherons sur l'axe microbiote-intestin-cerveau et tenterons d'appréhender l'implication du microbiote intestinale dans l'apparition et le développement des pathologies du SNC abordées dans cette thèse qui sont l'anxiété, la dépression, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer

Pour finir, nous aborderons le thème des probiotiques, leurs rôles, leurs modes d'actions, leurs critères de qualité à respecter et leurs intérêts dans la prise en charge des pathologies abordées.

Pour conclure, nous aborderons quelques exemples de probiotiques disponible en officine.

Le microbiote

1. Définition

Longtemps appelé flore intestinale, on donne aujourd’hui à l’ensemble des micro-organismes qui peuplent l’intestin le nom de microbiote intestinal. Il est composé d’un ensemble de bactéries, virus, champignons, parasites, non pathogènes en concentration physiologique, qui vivent en homéostasie avec leur hôte. Le microbiote est présent partout dans le corps humain, au niveau de la bouche, de la peau, des poumons, des organes génitaux, etc. Cependant, le microbiote intestinal est le plus important en termes de quantité. Il représente près de 2kg de micro-organismes soit près de 10 fois la quantité de cellules qui constitue notre organisme.

Grâce aux avancées scientifiques, notamment de recherche et d’identification, nous en apprenons un peu plus chaque jour sur les différents rôles du microbiote qui dépassent ceux du simple rôle de digestion. Désormais, nous savons qu’il est en relation constante avec l’intégralité de notre organisme grâce à l’émission de signaux.

Outre le rôle de digestion, le microbiote est désormais connu pour ses fonctions de modulateur à la fois immunitaire, métabolique mais aussi neurologique.

On comprend mieux maintenant pourquoi la rupture de cette homéostasie, appelée aussi, dysbiose, peut avoir un impact sur la santé de l’hôte (1).

2. Techniques d’identifications

L’implication du microbiote intestinal dans le maintien de la santé est depuis longtemps connue. Cependant, sa caractérisation est restée longtemps incertaine. Les bactéries du microbiote intestinal étant majoritairement anaérobies strictes, les cultures classiques en laboratoire étaient difficiles, longues et coûteuses.

Pasteur a été un des premiers à envisager le concept de vie en absence d’oxygène, dit anaérobiose. Cent ans plus tard, dans les années 1970, les travaux de Hungate et de Freter ont permis de perfectionner ce concept en isolant et répertoriant de nombreuses souches de bactéries provenant d’échantillons fécaux humains par culture (2).

Malgré ces avancées majeures, seulement 30% des bactéries constituant le microbiote intestinal sont cultivables en milieu classique.

Il faut attendre la fin du 20^{ème} siècle pour qu’une nouvelle approche dite « moléculaire », permettant d’extraire l’information génétique complète et de la caractériser par séquençage, apparaisse.

Désormais, il est possible d’analyser, grâce à la biologie moléculaire, la phylogénétique des bactéries à partir de la petite sous-unité du ribosome bactérien (ARN 16S).

Le séquençage d'une zone du gène codant pour l'ARN 16S permet de déterminer avec précision la composition du microbiote humain et ainsi connaître le genre et parfois même l'espèce recherchée. Cependant, pour aller encore plus loin et séquencer l'ensemble de l'ADN microbien et non plus seulement le gène codant l'ARN 16S, il est possible d'utiliser une autre approche dite « métagénomique ». Grâce à cette approche, il est possible de déterminer les différentes fonctions des micro-organismes composant le microbiote en déterminant leurs gènes.

Depuis peu, de nouvelles techniques dites, metatranscriptomiques, métabolomiques et protéomiques ont vu le jour permettant d'affiner nos connaissances (3).

Pour finir, grâce à l'amélioration des techniques de culture, une équipe du CNRS a en 2016 réussi à isoler 247 nouvelles espèces à partir du tube digestif humain.

Cette technique appelé « *Microbial cultoromics* », est basée sur la modification des conditions de cultures (atmosphère, pH, composition) couplée à la spectrométrie de masse (MALDI-TOF). Ces nouvelles souches découvertes ont pu s'adoindre aux autres dans la banque de données publique internationale et ainsi être accessibles à la communauté scientifique pour la mise au point de nouvelles thérapeutiques. Ces nouvelles souches ont permis à des chercheurs d'établir un lien entre réponse aux thérapies anti-cancéreuses et microbiote, ce qui aurait été impossible avec la seule approche métagénomique (4).

3. Composition

3.1. Composition qualitative et quantitative

Le microbiote intestinal se concentre principalement au niveau du colon distal, qui est un milieu réduit et sans acidité permettant l'implantation de bactéries anaérobies strictes. L'estomac possède une acidité élevée qui rend le maintien du microbiote défavorable. Il existe donc un gradient de concentration de l'estomac jusqu'au colon.

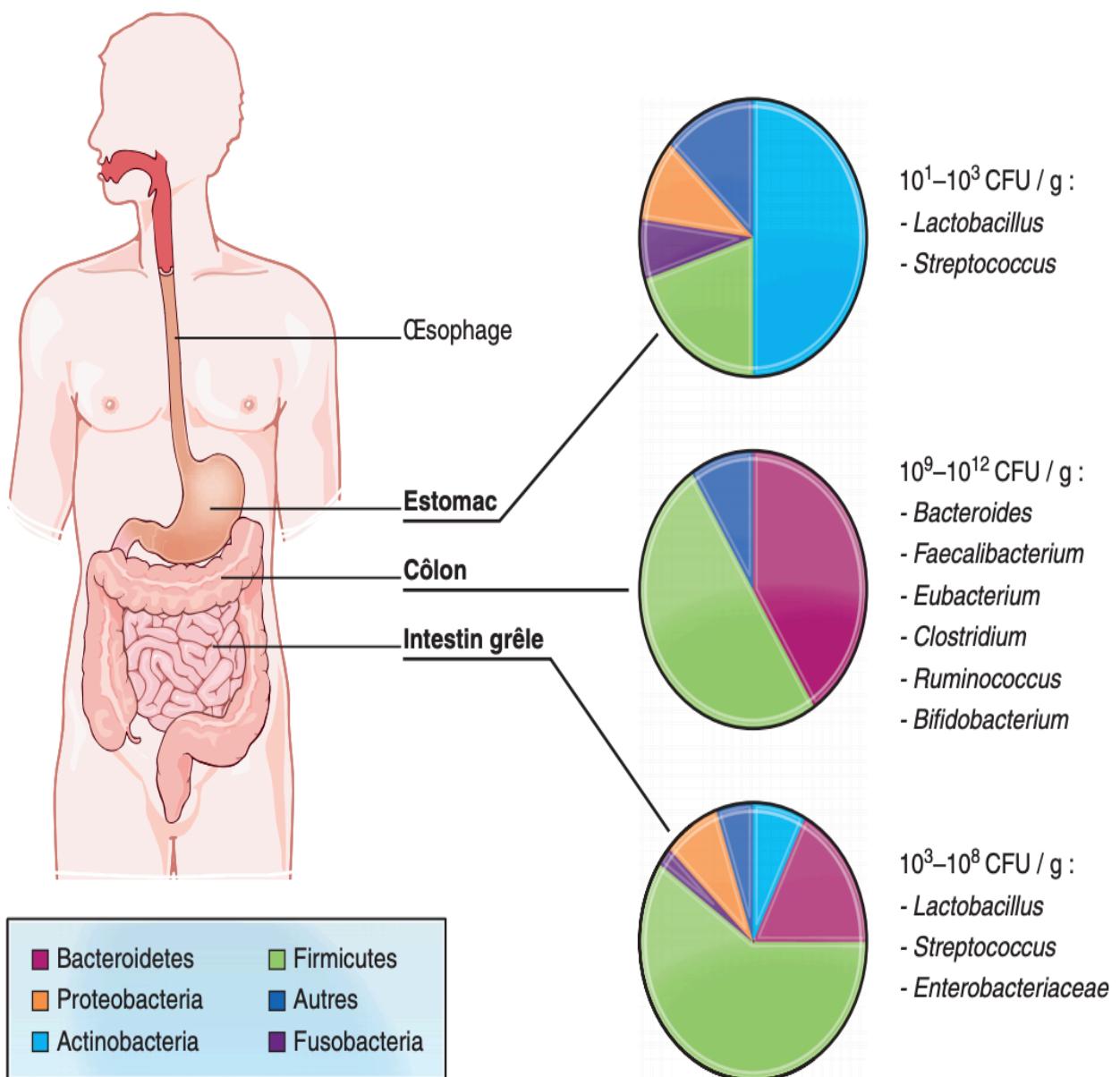


Figure 1 : Composition et densité du microbiote intestinal. La concentration en micro-organismes est croissante de la bouche au côlon. Illustration : Carole Fumat (3)

Outre la présence de quelques virus et champignons, le microbiote intestinal est principalement peuplé de bactérie.

On estime qu'un être humain normal héberge jusqu'à 10¹⁴ bactéries par gramme de selles avec en moyenne 200 espèces différentes.

Un tiers de ces bactéries compose la partie commune entre tous les individus qui est indépendante du sexe, de la génétique et du mode de vie. Elles représentent environ 15 à 20 espèces qui semblent avoir un rôle majeur dans la structure générale et le maintien du fonctionnement normal du microbiote (1).

Les deux tiers restants sont uniques autant dans leur composition quantitative que qualitative. On peut considérer le microbiote comme une réelle empreinte digitale. La composition principale du microbiote d'un individu reste donc propre à chacun (5).

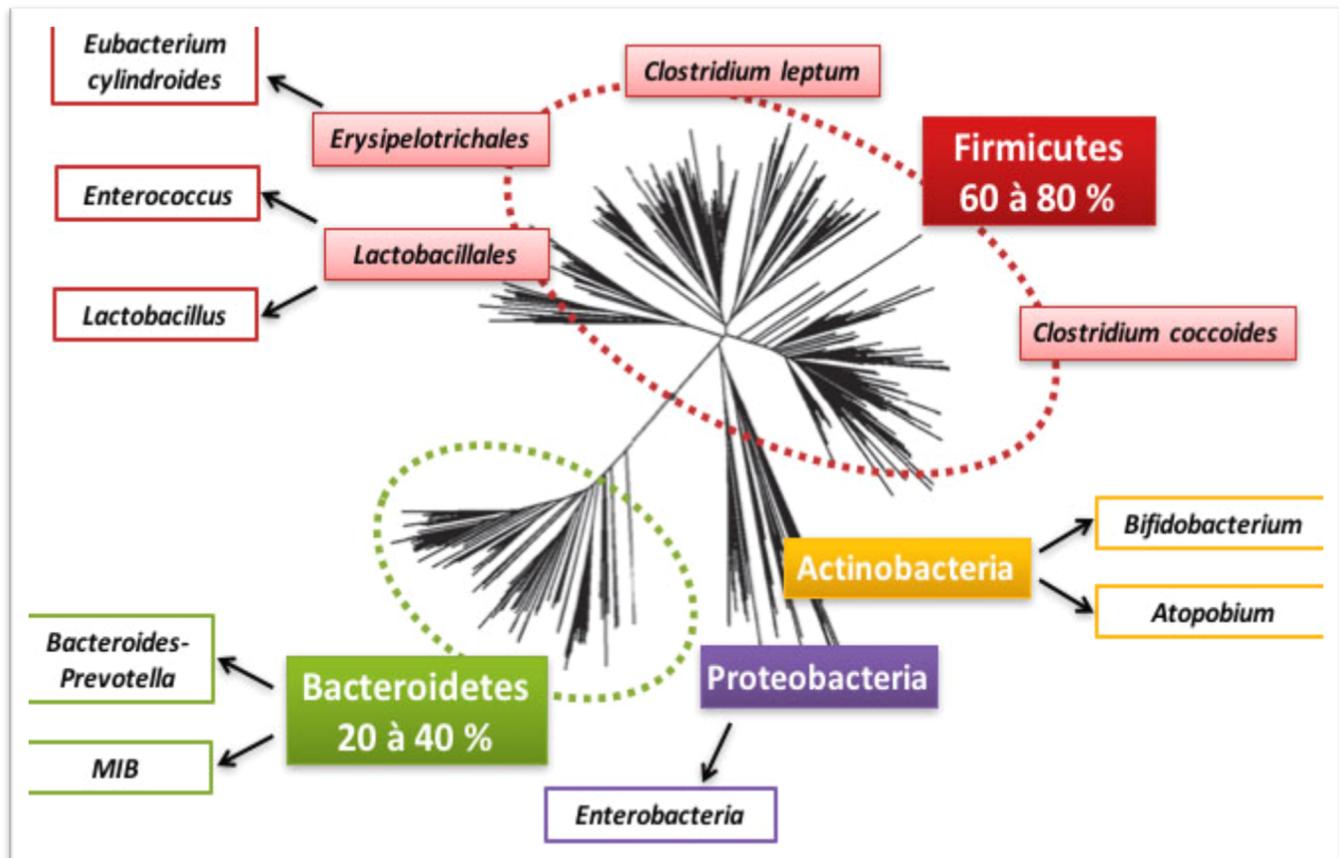


Figure 2 : Arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (Phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal (6)

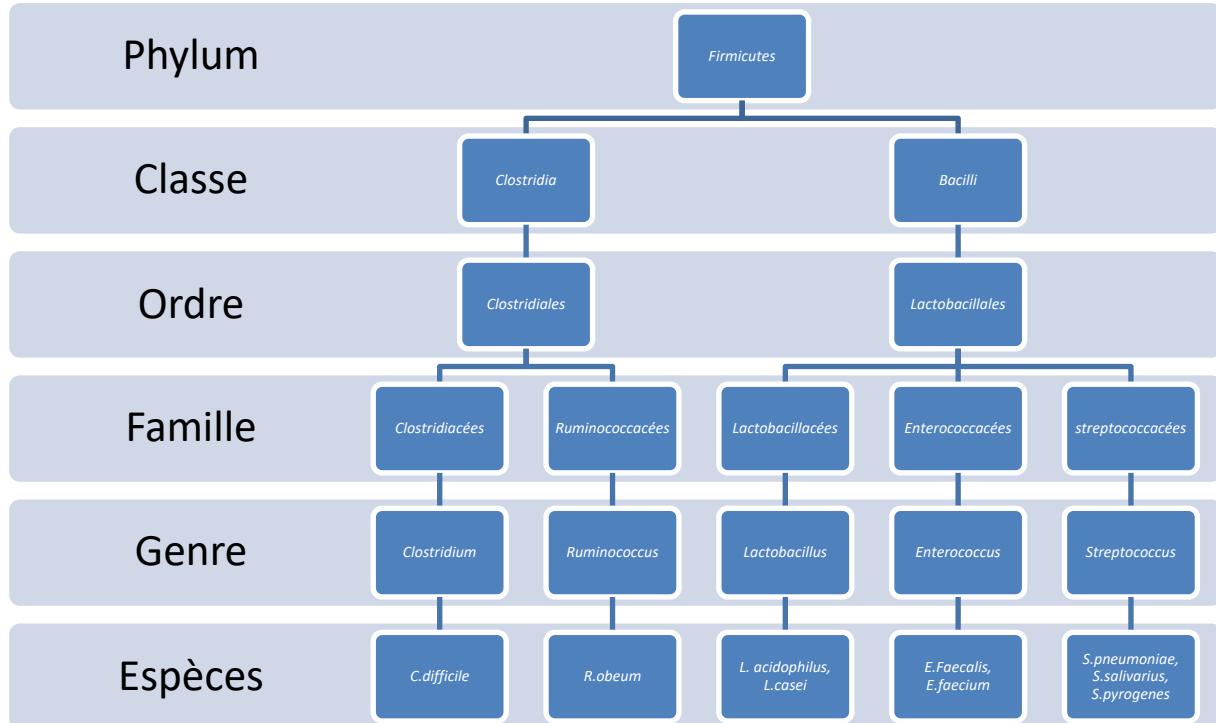
Nous pouvons séparer le microbiote en trois genres distincts : le microbiote dominant, le microbiote sous dominant (composé de bactéries d'origine alimentaire) et le microbiote de passage (5).

Le microbiote dominant se compose de trois phylums bactériens (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*). Le phylum des *Proteobacteria* est quantitativement négligeable vis-à-vis des phylums majeurs.

- Le phylum des Firmicutes

Les Firmicutes sont des bactéries Gram positif et sont quantitativement les plus représentées, soit plus de 60% de la population bactérienne.

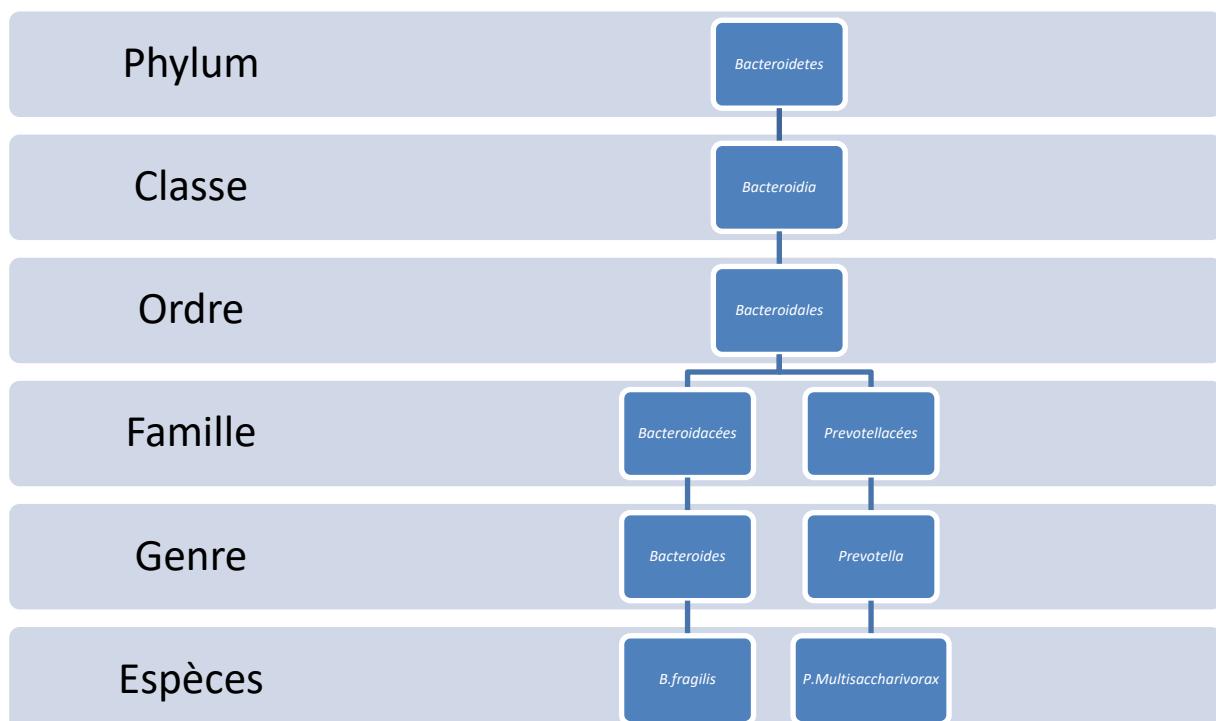
Tableau 1 : Classification du phylum des Firmicutes (7)



- Le phylum des Bacteroidetes :

Les Bacteroidetes sont des bactéries Gram négatif et représentent environ 30% de la population bactérienne.

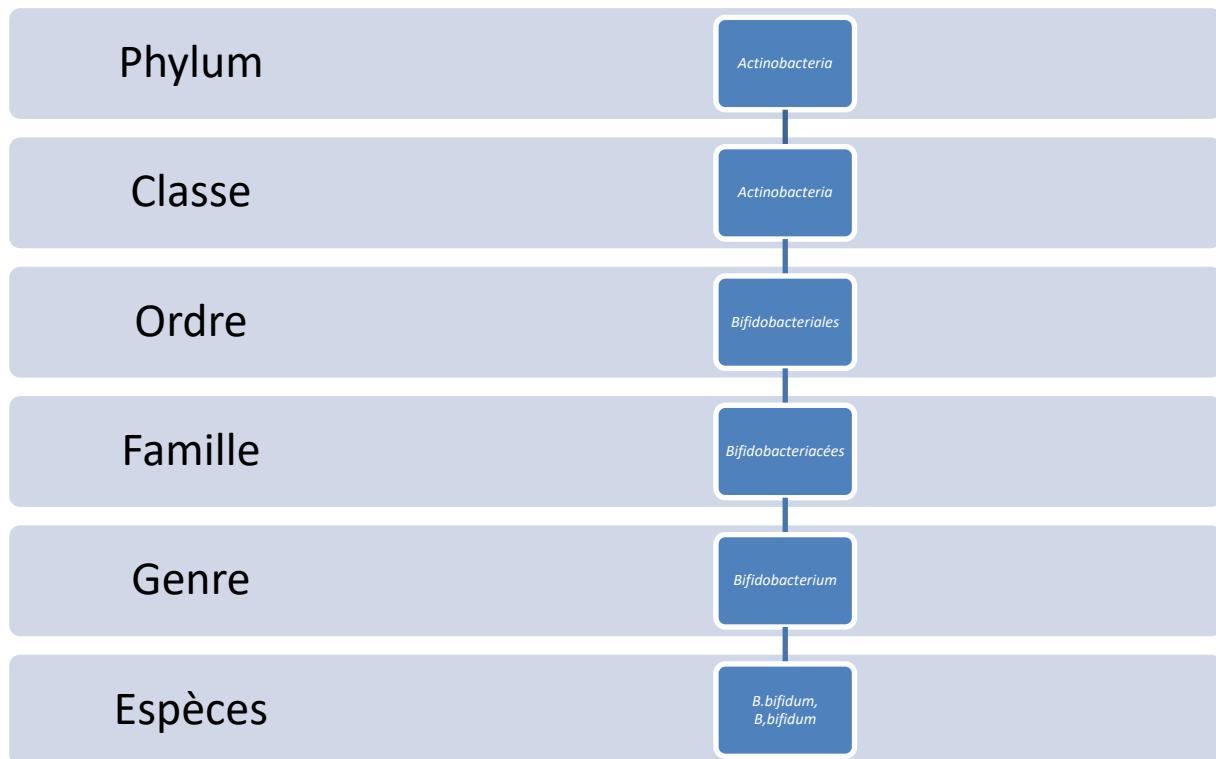
Tableau 2 : Classification du phylum des Bacteroidetes (7)



- Le phylum des *Actinobacteria* :

Les *Actinobacteria* sont des bactéries Gram positif et représentent 10% de la population bactérienne (3).

Tableau 3 : Classification du phylum des *Actinobacteria* (7)



Malgré toutes ces nouvelles connaissances apportées par les nouvelles techniques génomiques sur la composition du microbiote, il est important de savoir qu'une grande majorité des espèces bactériennes composant la microflore ne sont pas cultivables à l'heure actuelle.

La composition du microbiote d'un individu est complexe et est caractérisée par une grande diversité d'espèces bactériennes qui lui sont propres. La composition du microbiote d'un individu n'est pas extrapolable à un autre individu et le nombre d'espèces communes d'un individu à l'autre est négligeable.

Le microbiote dominant est caractérisé par sa grande stabilité au cours du temps, contrairement au microbiote sous-dominant qui est rarement retrouvé à l'état d'équilibre et cède souvent aux pressions endogènes et exogènes (8).

Ce qu'il faut donc retenir : le microbiote intestinal d'un individu est un code barre unique, stable et complexe. Il est propre à chacun et il existe une réelle variabilité interindividuelle.

3.2. Microbiote de l'homme sain : Mythe ou réalité

Actuellement, il est impossible d'établir un profil de microbiote type, du point de vue de la grande diversité de populations microbiennes qui peuplent l'intestin d'un individu en bonne santé et de leurs spécificités, d'un individu à l'autre.

Il n'existe pas de marqueur de flore « normale » et contrairement à ce qui était proposé par Mitsuoka en 1992 qui opposait la « mauvaise » flore à la « bonne » flore, tout est une question d'équilibre (9).

L'exemple le plus typique est celui de l'espèce *Clostridium difficile* toxinogène, qui lorsqu'elle est maintenue en concentration faible par la flore dominante, n'est pas pathogène.

Il est plus judicieux de qualifier le « microbiote normal » comme une alliance stable, pérenne et résistante aux modifications plutôt que comme une composition idéale, dispensée de bactéries que l'on considère nocives.

On peut alors considérer que, chez le sujet sain, ce qui permettrait de maintenir le microbiote en un état d'équilibre ainsi que de lui permettre de résister aux contraintes de modifications, serait bénéfique.

4. Évolution

4.1. In utero

Pendant longtemps nous avons cru que le tube digestif du nouveau-né était stérile *in utero* et que la première colonisation avait lieu lors de l'accouchement.

Cependant, depuis peu, de nouvelles études préliminaires émergent et remettent en cause cette certitude, en démontrant la présence de micro-organisme dans le placenta, le liquide amniotique et le cordon ombilical du nouveau-né (10)(11)(12).

L'hypothèse serait que pendant la grossesse, le fœtus, lors de l'ingestion de liquide amniotique, ingérerait aussi une partie du microbiote de la mère, ce qui souligne l'importance de la santé du microbiote maternelle.

De plus, il a été démontré que les premières selles du nouveau-né, appelées *méconium*, généralement évacuées dans les premières 24h, ne sont pas stériles et contiendraient des micro-organismes. (13)

4.2. Modes d'accouchements

La colonisation bactérienne commence majoritairement lors de l'accouchement. En effet, la colonisation initiée *in utero* est négligeable vis-à-vis de la colonisation réalisée lors de l'accouchement.

Lors de cet évènement, le nouveau-né est confronté brutalement à un nouvel environnement bactérien riche. L'accouchement expose le nouveau-né à différents microorganismes.

Cependant, il semblerait qu'un tri se fasse par l'enfant, car l'intégralité des bactéries auxquelles il est exposé ne s'implante pas (14). Toutefois, la nature n'aimant pas le vide et le tube digestif du nouveau-né étant compliant, les concentrations bactériennes atteignent rapidement après la naissance 10^{11} bactéries par gramme de selle (3).

Le mode d'accouchement (voie naturelle versus césarienne) affecte la composition initiale du microbiote intestinal de l'enfant. En effet, il ressemblera étroitement au microbiote rencontré lors de sa naissance.

Lors de la délivrance par voie basse, le nourrisson est mis en contact avec le microbiote vaginal et fécal de la mère, contrairement à un accouchement par césarienne où le nourrisson est mis en contact avec le microbiote de la peau de la mère et du personnel hospitalier (14).

Les enfants nés par voie vaginale acquièrent plus rapidement des bactéries d'origine vaginale et fécale, de type *Lactobacillus* ou *Prevotella*, contrairement aux enfants nés par césarienne qui sont mis en contact avec des bactéries de type *Staphylococcus* ou *Corynebacterium* (15).

Aujourd'hui, les accouchements sont de plus en plus médicalisés et les règles sanitaires sont très strictes. Une étude a comparé les microbiotes de nourrissons nés à domicile par voie vaginale à ceux de nourrissons nés par césarienne à l'hôpital. Il a été montré que la césarienne entraîne une baisse des taux de colonisation de bifidobactéries et d'espèces du groupe B *fragilis* par rapport à l'accouchement vaginal à domicile. Cependant, cette étude a aussi montré une augmentation du nombre de *Clostridium difficile* et d'*Escherichia coli* lors de la césarienne, ainsi qu'une augmentation de 13% de la prévalence du *Clostridium difficile* par jour d'hospitalisation par rapport aux nourrissons non hospitalisés (16).

Il ne faut pas remettre en cause la médicalisation de l'accouchement mais cette étude nous permet de remarquer que la différence d'environnement de naissance a un impact sur la colonisation bactérienne du microbiote du nouveau-né.

De plus, il a été démontré que dans les pays industrialisés, où l'hygiène à la naissance et durant les premières heures de vie est supérieure à celle des pays en développement, la colonisation du microbiote intestinal par les bactéries habituelles, par exemple *Escherichia coli*, est retardée, parfois jusqu'à 6 mois (7).

On peut donc constater que le lieu géographique de naissance ainsi que les conditions rencontrées lors de l'accouchement peuvent avoir un impact sur la composition du microbiote intestinal.

4.3. Modes d'allaitements

Contrairement aux anciennes croyances, le lait maternel n'est pas stérile, il recèle de bactéries commensales (jusqu'à 600 espèces différentes) et son rôle dépasse son rôle premier de nutrition.

Bien qu'il existe une légère différence de composition en fonction du lieu géographique et de l'alimentation de la mère, la composition globale du lait maternel reste sensiblement la même dans le monde.

Comparativement au lait maternisé, le lait maternel contiendrait en grande quantité, des IgA, de la lactoferrine et des défensines permettant la maturation du système immunitaire et protégeant le nouveau-né des infections :

- les IgA ont un rôle déterminant dans la fonction immunitaire des muqueuses ;
- la lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines reconnue pour ses effets bactériostatiques, bactéricides, immunomodulateurs et protecteurs de la muqueuse intestinale ;
- les défensines sont des peptides antimicrobiens impliqués dans l'immunité (15).

Quand l'allaitement est possible, le lait maternel est donc l'aliment optimal pour une bonne implantation du microbiote intestinal.

Outre le fait qu'il contienne une grande quantité de protéines, lipides, glucides, etc, sa composition bactérienne est riche en bactéries de types *Streptocoques*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

On retrouve aussi une grande partie d'oligosaccharides, qui ne sont pas digestibles et peu synthétisables. Ces oligosaccharides ont un rôle de prébiotiques et faciliteraient l'implantation sélective des bactéries du genre *Bifidobacterium*.

Théoriquement, l'intestin est dans un premier temps colonisé par des espèces ayant un fort potentiel pathogène et étant principalement aérobies type entérobactéries, streptocoques et staphylocoques,

mais maintenues à un niveau faible prévenant leur effet pathogène. Ces bactéries vont avoir un rôle dans l'établissement du microbiote du nouveau-né car elles vont instaurer un climat favorable à l'implantation des bactéries anaérobies qui deviendront ensuite majoritaires.

Lors de la comparaison des selles entre les nouveau-nés nourris au lait maternisé et les nouveau-nés allaités, il semblerait que l'aérotolérance du microbiote intestinal soit différente. Ainsi, on retrouve plus fréquemment des organismes aérobies dans les selles des nourrissons allaités au lait maternel, contrairement aux nouveaux nés nourris au lait maternisé (13).

La recherche s'efforce de reproduire au mieux la composition du lait maternel dans des formules infantiles, mais les analyses des selles montrent une différence de composition du microbiote.

Les formules infantiles actuelles restent, cependant, une bonne alternative nutritionnelle pour les femmes ne pouvant ou ne voulant pas allaiter.

À noter que l'intérêt de l'allaitement ne réside pas seulement dans la composition du lait mais également dans la pratique du « peau contre peau » exercée entre la mère et son nouveau-né lors de l'allaitement au sein maternel, qui lui permet de partager une partie de son microbiote.

Lors d'une étude, il a été montré que chez les nourrissons nourris au sein durant les premiers moments de vie, 28% des bactéries retrouvées dans les selles du nourrisson étaient les mêmes que celles retrouvées dans le lait maternel, et 10% étaient identiques aux bactéries retrouvées sur l'aréole de la mère.

On peut donc conclure à un transfert de bactéries entre la mère allaitante et le nouveau-né (17).

4.4. Age adulte

On considère que le microbiote intestinal d'un individu est stable sur le plan fonctionnel à partir de ses 3 ans, puisque ce dernier évolue peu durant l'âge adulte.

Cependant, celui-ci peut évoluer au cours du temps, comme décrit dans la figure ci-dessous, et subir de légères modifications induites par : une modification du mode de vie ou de l'alimentation, une infection, une maladie, le stress, une antibiothérapie, etc.

Ces nombreux facteurs peuvent ainsi modifier l'écosystème équilibré de l'hôte (2).

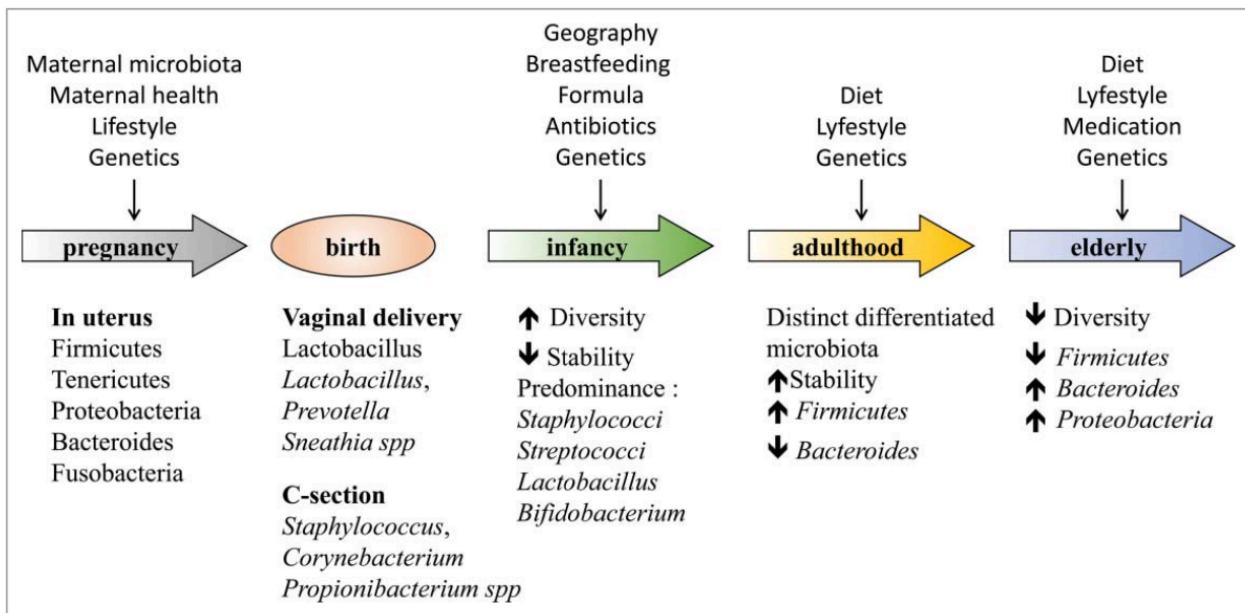


Figure 3 : Modification de la composition du microbiote au cours de la vie (15)

4.5. Senescence

Après une longue période de stabilité durant l'âge adulte, le microbiote intestinal va subir de multiples modifications à partir de l'âge de 65 ans.

De nombreuses études ont ainsi décrit une plus grande variabilité interindividuelle, une diminution de la stabilité et de la biodiversité du microbiote chez la personne âgée.

De nombreux facteurs (physiologiques et pathologiques) liés à l'âge vont influencer ces modifications de la population microbienne.

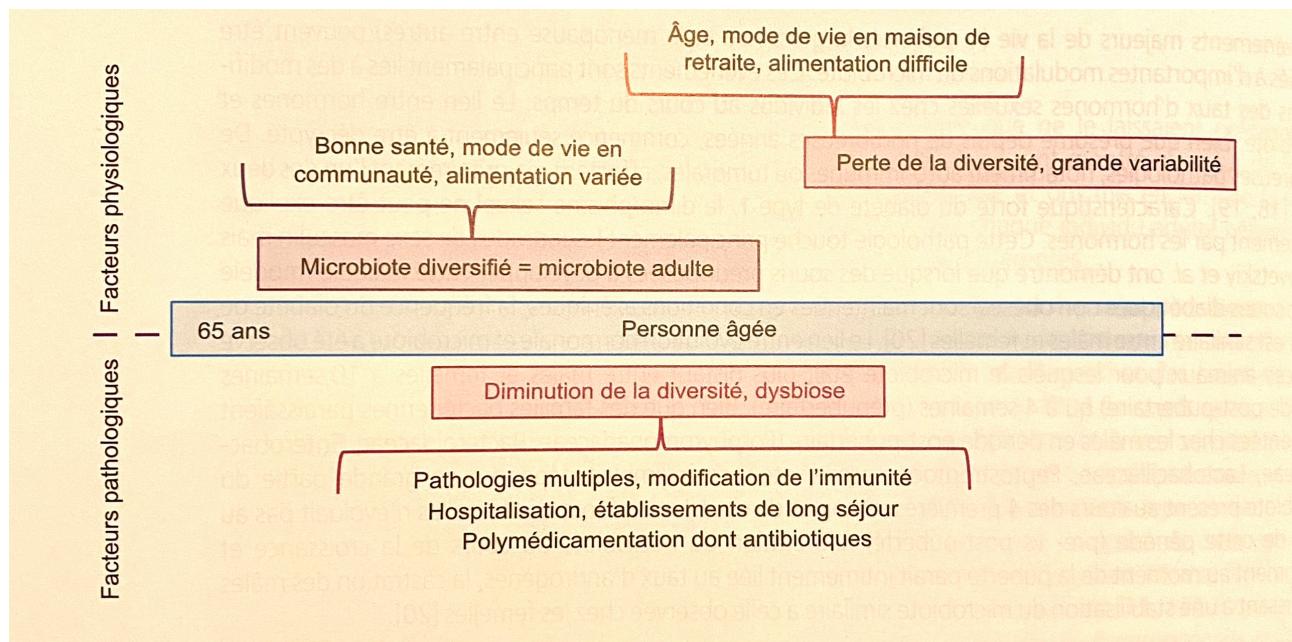


Figure 4 : Facteurs pathologiques et physiologiques pouvant impacter la composition du microbiote chez l'individu de plus de 65 ans (2)

Parmi ces facteurs, nous pouvons retrouver :

- Le mode de vie à domicile, en maison de retraite ou les hospitalisations répétées.

Ainsi, il a été démontré que les personnes âgées en bonne santé, vivant à domicile, avaient un microbiote intestinal plus diversifié, lié à une alimentation plus équilibrée, riche en fibres et pauvre en graisses insaturées, à l'inverse des personnes âgées vivant en institution (18).

- La polymédication et l'usage répété d'antibiotiques à large spectre.

Ces facteurs perturbent l'homéostasie intestinale et entraînent une modification du microbiote. Avec l'âge, la restauration de cet équilibre prend plus de temps et est parfois incomplète.

Les sujets âgés fragiles sont plus sensibles aux infections qui nécessitent l'administration d'antibiotiques. Cependant, suite à l'utilisation d'une antibiothérapie à large spectre chez les personnes âgées, la proportion d'espèces jugées bénéfiques, telles que les lactobacilles et les bifidobactéries, peut être fortement diminuée (19).

- L'état de santé et les pathologies.

Avec l'âge, l'état de santé décline, le vieillissement entraîne un déclin physiologique des fonctions immunitaires avec une diminution de l'effet barrière du microbiote.

La malnutrition est fréquente chez la personne âgée, parfois causée par une diminution du goût, de l'odorat, de la mastication, de la déglutition et de la vue.

Les personnes âgées sont souvent confrontées à la constipation causée par le ralentissement du transit, un manque d'hydratation et une diminution de l'activité sécrétoire pancréatique qui contribuent à la modification du microbiote.

Au-delà de ces facteurs liés à l'âge, des études ont également démontré une corrélation entre le vieillissement et la modification des proportions des espèces bactériennes retrouvées dans la flore.

En général, le vieillissement impacte la proportion de *Firmicutes/Bacteroidetes* avec une diminution du genre *Firmicutes*. On a même retrouvé chez des centenaires une augmentation des espèces du genre *Clostridium* et une diminution des taux de *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae* et *Bacteroides* (20).

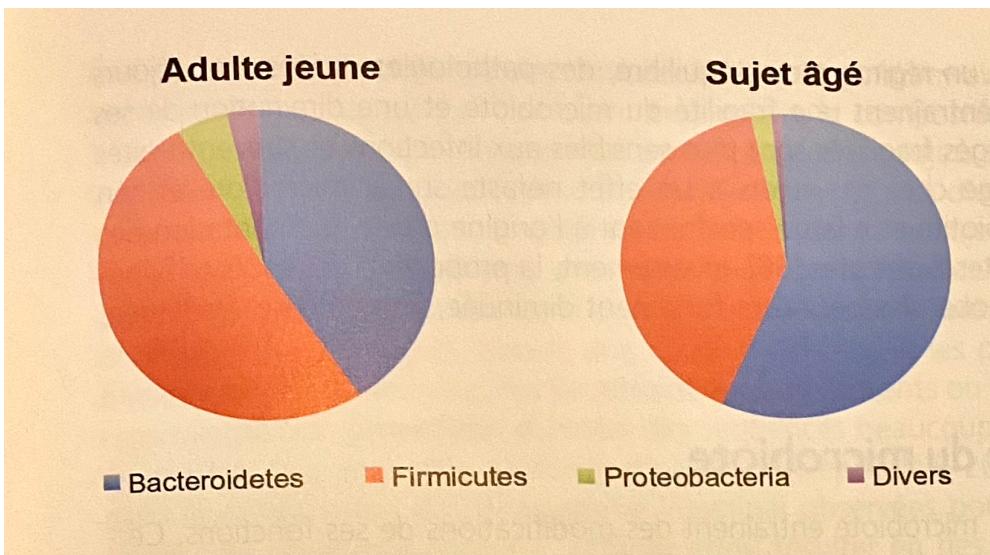


Figure 5 : Comparaison des compositions des phylums bactériens entre l'adulte jeune et le sujet âgé (2)

5. Rôles

La présence permanente de cette importante biomasse bactérienne entraîne de nombreux effets, pour la plupart bénéfiques pour l'hôte. Même si le rôle du microbiote dans le métabolisme de digestion est admis depuis longtemps, des études récentes nous permettent d'appréhender un peu plus l'étendue de l'impact du microbiote sur la santé humaine.

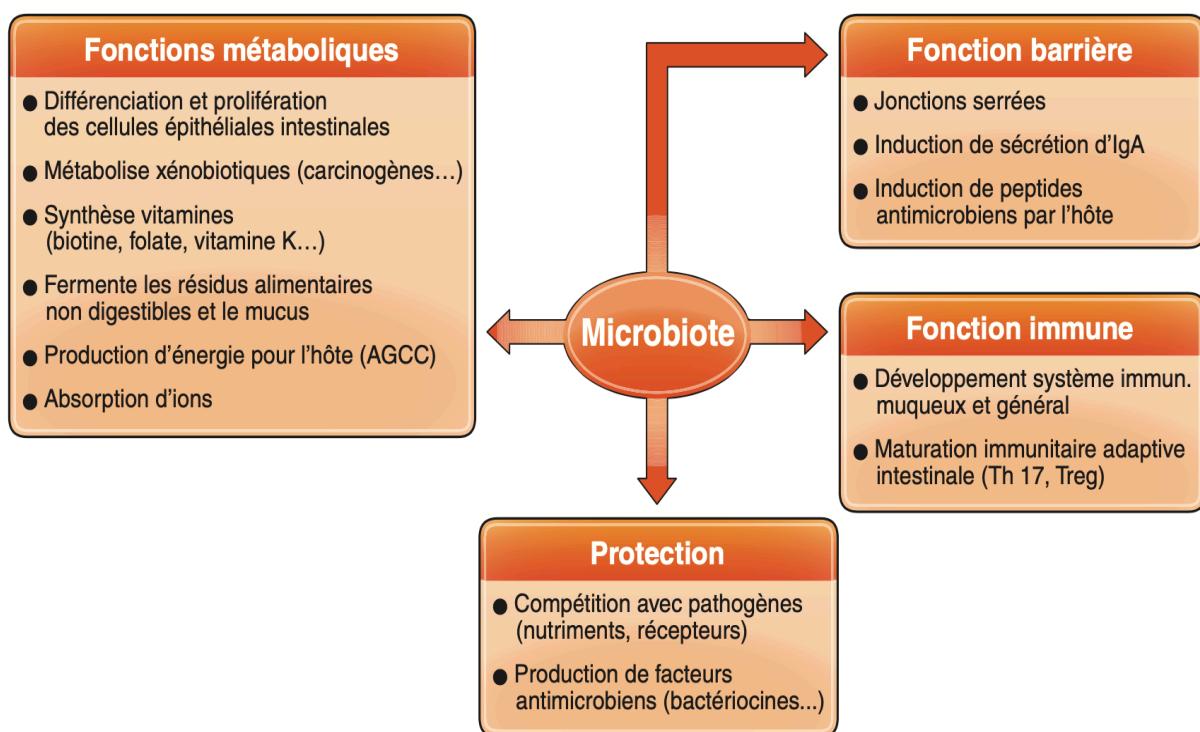


Figure 6 : Principales fonctions du microbiote intestinal (3)

5.1. Rôle de protection

Le tractus digestif doit être capable de tolérer les populations microbiennes commensales, maintenir leurs concentrations faibles afin de les empêcher d'exercer leurs pathogénicités et doit pouvoir répondre rapidement aux attaques de bactéries exogènes.

5.1.1. Effet barrière

Les bactéries commensales qui peuplent le tractus digestif forment une barrière stable. Elles sont adaptées à leurs environnements, occupent les sites d'adhésion, consomment les nutriments disponibles afin de maintenir une homéostasie.

Il est difficile pour une espèce pathogène exogène de s'implanter à la place d'une espèce commensale déjà présente si elle n'apporte pas un avantage écologique lui permettant de modifier une niche écologique déjà bien installée.

Cependant, il est possible qu'une antibiothérapie à large spectre modifie cet écosystème.

C'est le cas lors de l'infection à *Clostridium difficile* qui peut survenir après l'administration d'antibiotiques. Cette infection est responsable de colite pseudomembraneuse et, dans de rares cas, peut entraîner une péritonite (inflammation aiguë du péritoine), voire une septicémie.

L'exemple le plus flagrant du rôle de barrière du microbiote a été l'introduction, par transplantation fécal, d'un sujet sain à un sujet souffrant d'infection à *Clostridium difficile* récidivante. Le microbiote du sujet sain transplanté a permis de saturer une grande partie des sites d'adhésion à *Clostridium difficile* et ainsi empêcher son implantation chez le sujet atteint d'infections récurrentes (21).

Les bactéries composant le microbiote intestinal ont la capacité de renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales maintenant ainsi l'étanchéité de la paroi intestinale. Elles ont aussi une action sur la quantité et la composition du mucus qui permet de maintenir une zone de protection, en limitant le contact entre les micro-organismes et les cellules épithéliales.

En outre, le microbiote intestinal est impliqué dans le processus de réparation épithéliale survenant après une agression (2).

5.1.2. Défense

La modification des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par le microbiote pourrait avoir un rôle protecteur.

Lors de l'infection à *Clostridium difficile* le microbiote permettrait la libération d'acide désoxycholique inhibant ainsi sa croissance (22).

Les bactéries produisent aussi des bactériocines qui sont des toxines capables d'inhiber la croissance bactérienne ainsi que les défensines, les lectines de type C et les cathélicidines qui sont des peptides antimicrobiens (2).

5.2. Rôle immunitaire

Le tractus gastro-intestinal semble avoir un rôle central dans la régulation de l'homéostasie immunitaire.

Plus qu'une simple barrière physique statique, la barrière épithéliale intestinale est en relation constante avec le microbiote qui la compose et les cellules du système immunitaire. Cette interrelation permet de façonner une réponse immunitaire adaptée, spécifique contre les antigènes tout en maintenant une tolérance vis-à-vis de l'hôte.

Certaines études montrent que la composition du microbiote impactera le développement du système immunitaire et donc par conséquent la réponse immunitaire effectrice qui a son tour altérerait la barrière intestinale (23).

L'exemple le plus frappant est l'étude comparative du système immunitaire des souris axéniques (élevées dès la naissance en milieu stérile, dépourvues de microbiote) face à celui des souris standards. Les souris axéniques présentent de nombreuses altérations du système immunitaire intestinal, on retrouve par exemple une sécrétion d'IgA réduite, une réduction du nombre de lymphocytes ainsi que la production de cytokines, une hypoplasie des plaques de Peyer, etc.

Ces particularités touchent aussi la structure de la rate et les ganglions lymphatiques des animaux axéniques.

L'ensemble de ces défaillances démontre le rôle essentiel du microbiote dans la construction du système immunitaire et de ses conséquences (3).

5.3. Rôles métaboliques

L'activité métabolique du microbiote intestinale a pour but de transformer les apports alimentaires en métabolites essentiels assimilables par l'hôte.

La grande majorité des métabolites formés sont absorbés et ont un rôle essentiel dans le maintien de la santé de l'hôte tels que les acides gras à chaîne courte.

5.3.1. Métabolisme digestif

Le métabolisme digestif par le microbiote est reconnu depuis longtemps. Il est important de comprendre que le régime alimentaire a un rôle clef dans le maintien de la santé de l'hôte car il est capable de moduler l'activité métabolique du microbiote.

Ainsi, une alimentation saine et variée engendrera une diversité et une stabilité de l'écosystème digestif.

a) Métabolisme des lipides

En condition physiologique, une petite quantité de lipides (5g à 8g) atteint le côlon, la plupart étant absorbés au niveau de l'intestin grêle.

Cette quantité peut être considérablement augmentée en cas de régime alimentaire riche en graisse, ou en cas de situation pathologique (résection intestinale, insuffisance pancréatique, etc.) et peut modifier l'activité et la composition du microbiote intestinal (24).

Il a été prouvé que la diminution d'AGCC entraînerait un appauvrissement en bifidobactéries et une modification du ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* (25).

Au niveau du côlon, avec l'aide des bactéries du microbiote, les acides gras vont connaître de nombreuses modifications tels que l'hydroxylation, l'oxydation, l'hydrolyse et la réduction. De plus, les bactéries du microbiote possèdent fréquemment des lipases qui ont la capacité d'hydrolyser les triglycérides à longues chaînes.

En ce qui concerne le métabolisme des stérols, le microbiote a la capacité de convertir le cholestérol en coprostanol par biohydrogénéation. Le 5 β -coprostanol est non absorbé par l'intestin et sera donc ensuite éliminé dans les selles.

Les acides biliaires sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol. Une infime partie des acides biliaires qui atteignent le côlon en échappant au cycle entéro-hépatique (5%) sont métabolisés en acides biliaires secondaires par les bactéries du microbiote par déconjugaison, oxydation, formation de monoesters ou désulfatation (2).

Par exemple, les espèces du genre *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus* et *Streptococcus* ont la capacité de transformer les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par conjugaison grâce à leurs hydrolases spécifiques.

En ce qui concerne les hormones stéroïdiennes, elles sont conjuguées au niveau du foie grâce au cycle entéro-hépatique puis sont excrétées par la bile. Ensuite, le microbiote intestinal métabolise ces hormones stéroïdiennes majoritairement par déconjugaison.

Il a été retrouvé chez *Escherichia Coli* des glucuronidases et chez les espèces du genre *Clostridium* des sulfatases capables de réaliser cette métabolisation (26).

b) Métabolisme des glucides

En fonction du régime alimentaire, la quantité de glucides atteignant le côlon est de 10g à 60g par jour.

L'objectif des bactéries du microbiote est de dégrader les polyosides provenant des céréales, des fruits et des fibres de la paroi des végétaux en métabolites de fermentation (27).

La première étape est l'hydrolyse des polyosides en petits fragments de mono- et oligosides par des espèces fibrinolytiques telles que : *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, etc. Cette dégradation majoritairement anaérobique fait intervenir de nombreux groupes microbiens.

Il convient de noter que toutes les espèces bactériennes ne disposent pas des mêmes capacités d'adaptation. Ainsi, les espèces du genre *Bacteroides* sont capables d'utiliser un grand nombre de polyosides différents et donc de s'adapter à de nombreux régimes alimentaires. Les autres espèces semblent moins susceptibles (2).

La deuxième étape est la fermentation des glucides, elle a pour but de transformer ces mono- et oligosides en produits finaux de dégradation : les AGCC (Acétate, Butyrate et Propionate) par glycolyse.

Les espèces glycolytiques vont convertir les glucides en pyruvate, qui sera lui-même métabolisé en acétate, propionate et butyrate. Les AGCC seront ensuite absorbés au niveau intestinal et métabolisés par d'autres sites (foie, muscle, cœur, etc.)(24).

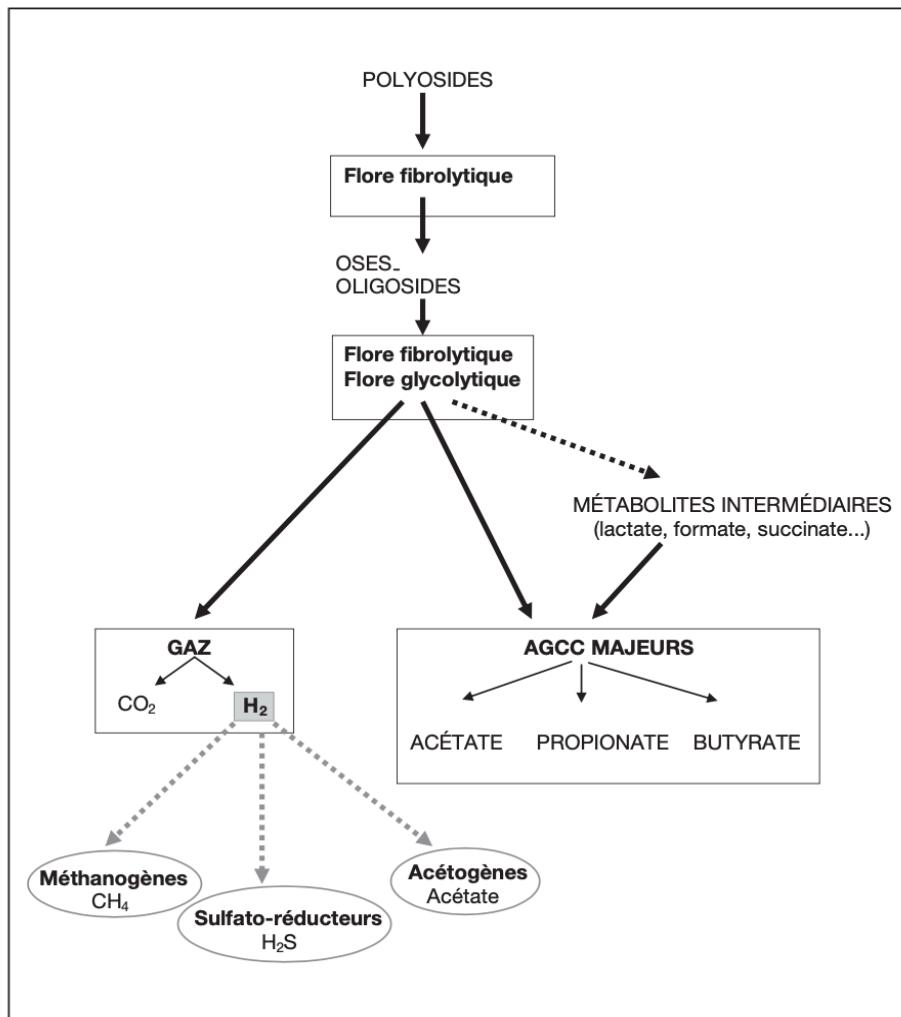


Figure 7 : Chaine trophique de la dégradation et de la fermentation des polyosides dans le côlon humain (24)

c) Métabolisme des protéines

Les protéines parvenant au niveau du côlon distal représentent environ 12g à 18g par jour et proviennent essentiellement des protéines alimentaires résiduelles.

La source principale d'azote nécessaire au maintien du microbiote intestinal provient de la dégradation par hydrolyse des protéines en carbone et azote (2).

Les bactéries possédant des enzymes à activité protéolytique vont hydrolyser les protéines pour former de petits peptides et acides aminés qui seront, à leur tour, utilisés par des bactéries qui sont incapables de fermenter les oses (28).

La source principale d'azote utilisée par les bactéries intestinales provient de la production d'ammoniac (NH_3) par désamination des protéines. Cependant, cet ammoniac peut être éventuellement toxique et peut être impliqué dans la carcinogenèse de cancers coliques.

Dans le colon, la concentration en ammoniac est le fruit d'une balance entre la désamination des AA par les bactéries du microbiote intestinal et l'utilisation du NH_3 par les cellules (24).

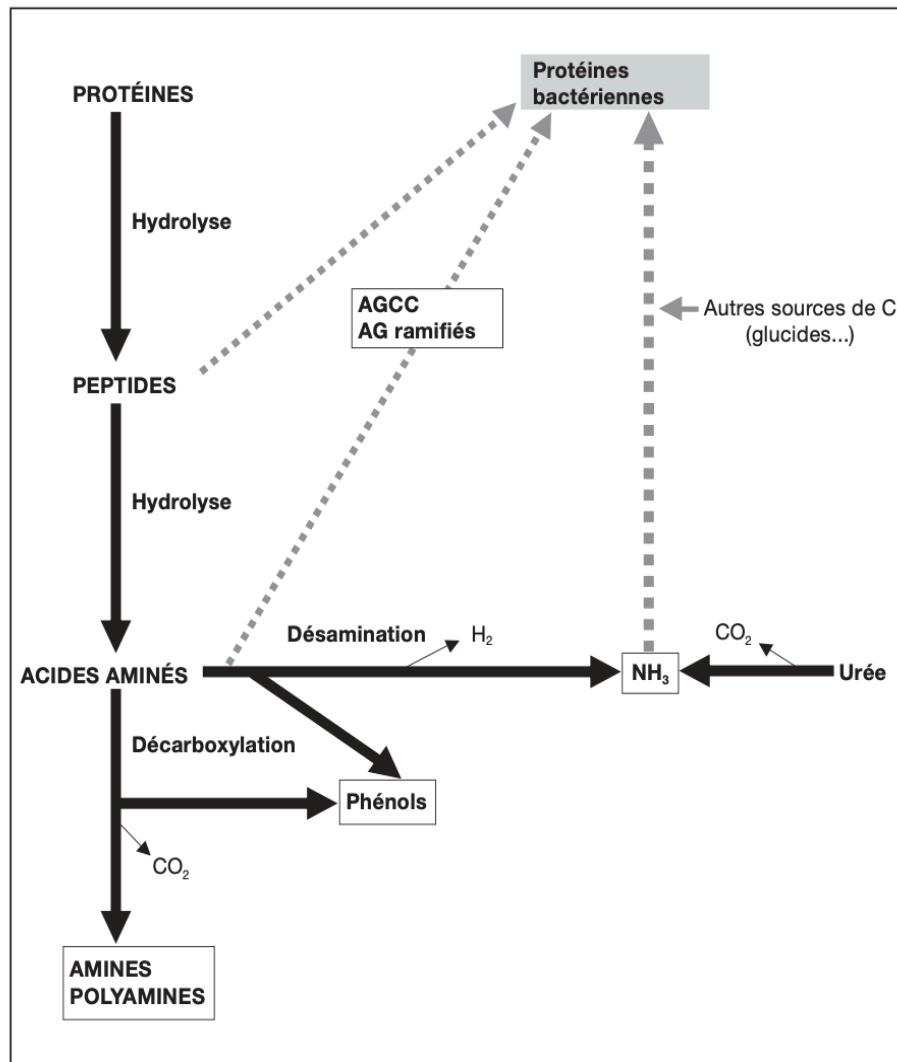


Figure 8 : Métabolisme microbien des protéines dans le colon humain (24)

d) Métabolisme des gaz

Durant la fermentation des glucides, la majorité de l'hydrogène (H_2) est formé au niveau du côlon. Il est nécessaire d'éliminer ce gaz au fur et à mesure afin de maintenir le cycle de fermentation des polyosides.

Plusieurs voies sont possibles : la majorité de l'hydrogène est réemployée directement par les microorganismes hydrogénotrophes (acétogènes réducteurs, sulfato-réducteurs et méthanogènes pour

une partie de la population). Le reste de l'hydrogène non réutilisé est éliminé par les poumons ou via les flatulences.

Les micro-organismes acétogènes réducteurs permettent la synthèse d'acétate à partir de H₂ et de CO₂ alors que les micro-organismes sulfato-réducteurs permettent la réduction des sulfates en sulfures d'hydrogène.

On estime que pour 50% de la population adulte, la voie majeure de métabolisation de l'hydrogène est la méthanogenèse, c'est-à-dire, la formation de méthane (CH₄) par les *Archaea* méthanogènes (2).

5.3.2. Synthèse de neurotransmetteurs

95% de la sérotonine totale est synthétisée au niveau de l'intestin, d'une part par les cellules épithéliales et d'autre part par le microbiote.

La sérotonine serait ainsi produite principalement par les bactéries *Akkermansia*, *Alistipes* et *Roseburia* retrouvées dans le microbiote intestinal.

D'autres neurotransmetteurs seraient produits au niveau intestinal comme le GABA (acide γ -amino-butyrique), puissant inhibiteur de l'influx nerveux, la dopamine, neuromédiateur ayant un rôle clé dans la régulation du comportement (attention, cognition, mémoire, etc.), le glutamate, ayant un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire, la noradrénaline, libérée en cas de stress et améliorant la vigilance et enfin, l'acétylcholine ayant une action au niveau du système nerveux central et périphérique (29).

5.3.3. Synthèse de vitamines

Le microbiote intestinal synthétise un grand nombre de vitamines essentielles et en grande quantité, comme par exemple les vitamines B12 (cobalamine), B8 (biotine) et en plus faible quantité les vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B6 et B9 (acide folique).

Il est important de noter que les bactéries du microbiote intestinal participent à la production de la vitamine K, vitamine essentielle dans la régulation de la coagulation (2).

6. Modulations

De multiples facteurs exogènes ou endogènes ont la capacité de moduler, de façon plus ou moins conséquente, la composition du microbiote intestinal.

6.1. Alimentation

Le régime alimentaire est un des facteurs capable d'influencer de manière conséquente la composition du microbiote intestinal. Une alimentation variée et complexe est souvent associée à un microbiote diversifié. Les changements alimentaires, principalement concernant la consommation de fibres et de graisses saturées, peuvent avoir un impact sur la répartition du microbiote.

Nous pouvons citer deux études qui ont comparé plusieurs régimes alimentaires et ont pu constater une différence significative de composition du microbiote.

La première étude a comparé la composition du microbiote intestinal d'enfants âgés de 1 à 6 ans vivant dans un village d'Afrique rural et chez des enfants du même âge vivant à Florence, en Italie. Les habitudes alimentaires entre ces deux échantillons sont opposées.

Les enfants vivant en Afrique sont souvent allaités jusqu'à l'âge de 2 ans, ensuite le régime alimentaire est traditionnellement végétarien avec une grande quantité de fibres, riche en amidon et polysaccharides végétaux, pauvre en graisses et protéines animales.

Les enfants européens sont généralement allaités moins longtemps, après l'âge d'un an leur régime alimentaire est riche en protéines d'origine animale, en matières grasses, en amidon, en sucre et plus pauvre en fibres végétales.

Des différences significatives dans la proportion des 4 phylums principaux ont été obtenues après séquençage et comparaison des microbiotes par analyse de l'ARN 16S.

L'étude a révélé une proportion de *Firmicutes* deux fois supérieure chez les enfants européens, alors que les enfants originaires d'Afrique avaient une proportion plus élevée d'*Actinobacteria* et de *Bacteroides*.

Il a été retrouvé chez les enfants d'origine africaine une plus grande quantité de bactéries capables de métaboliser les fibres et productrices d'AGCC avec une quantité de propionate et de butyrate 4 fois supérieure à celle des enfants originaires d'Italie. Les auteurs ont suggéré que le microbiote des enfants avait évolué afin de s'adapter au mieux au régime alimentaire (30).

La deuxième étude est une étude allemande qui a comparé le microbiote intestinal de volontaires sains suivant différents régimes alimentaires : végétariens/végétaliens et omnivores.

Les sujets omnivores présentent un microbiote plus riche en espèces *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* et *Enterobacteriaceae* ainsi qu'un pH des selles plus élevé que celui des sujets ne consommant pas de viande. Les Entérobactéries et *Escherichia coli* préfèrent les protéines comme source d'énergie et ne se développent que très peu dans des plages de pH basses.

Les sujets végétariens/végétaliens consomment plus de fibres et de glucides. Par conséquent, une plus grande quantité de polyosides non digestibles est fermentée en AGCC par le microbiote. La fermentation de ces AGCC diminue le pH intestinal.

Suite à cette étude, les auteurs suggèrent que la différence d'alimentation a la capacité de moduler la composition du microbiote (31).

6.2. Situation géographique

Bien qu'elle soit fortement liée au régime alimentaire et au mode de vie, la localisation géographique est un facteur pouvant moduler la composition du microbiote.

Lors d'une étude, il a été démontré que l'origine ethnique et la situation géographique étaient déterminantes dans la composition du microbiote. Cette étude européenne (incluant 6 pays européens) multicentrique a été menée chez des nouveau-nés de 6 semaines en moyenne.

Elle a suggéré un possible « gradient géographique » dans la composition du microbiote, avec une différence flagrante entre les villes du Nord (Stockholm) et du sud (Grenade).

Les nouveau-nés du sud présentaient une concentration supérieure en espèces des genres : *Bacteroides*, *Enterobacter* et *Lactobacillus*, alors que les nouveau-nés du nord présentaient une proportion plus élevée en espèces du genre *Bifidobacterium* et des espèces *Clostridium perfringens* et *Clostridium difficile*. En dépit des différences de modes d'accouchement et d'alimentation du nouveau-né, la situation géographique semblait être le facteur le plus déterminant.

Cette différence marquée de composition du microbiote à la naissance semble s'atténuer à l'âge adulte entre les sujets européens (32).

6.3. État psychologique

6.3.1. Stress

Le stress est une réaction de l'organisme face à une demande ou une pression qui peut être physique ou psychique et entraîne un déséquilibre. Il existe plusieurs types de stress : le stress aigu ou le stress chronique.

Suite à une agression, l'organisme réagit en activant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Cette activation entraîne une cascade de réactions qui induit la libération de corticotropine par voie systémique, aboutissant à la synthèse dans le cortex surrénal de cortisol (glucocorticoïdes)(33).

De plus, lors d'une situation de stress, l'adrénaline et la noradrénaline sont libérées.

Depuis peu, il a été suggéré que les bactéries du microbiote intestinal étaient sensibles à ces fluctuations de catécholamine et à la libération de cortisol.

Une expression fait le lien entre le stress et les troubles gastro-intestinaux : « la peur au ventre » mais ce lien entre la fonction gastro-intestinale et le stress semble encore plus profond. Il est démontré, depuis longtemps, le lien entre le stress et la modification de la motilité intestinale, mais les changements induits par le stress chronique pourraient aussi altérer la fonction de barrière de l'intestin, créer un état inflammatoire et par la même occasion modifier la composition du microbiote en modifiant la colonisation microbienne (34).

6.3.2. Activité physique

L'activité physique est un facteur de stress physiologique, cependant une activité physique intense peut entraîner une diminution du débit sanguin gastro-intestinal, une hyperthermie tissulaire, une hypoxie pouvant entraîner une altération de la barrière intestinale et une modification de la composition du microbiote.

Néanmoins, une activité physique régulière produit un effet inverse en diminuant les cytokines pro-inflammatoires. L'effet anti-inflammatoire d'une activité physique régulière, en plus de diminuer les risques de maladies cardio-vasculaire et de diabète, peut avoir une action bénéfique sur l'homéostasie du microbiote (13).

6.3.3. Rythme circadien

Le rythme circadien est un rythme biologique d'une durée de 24h. Souvent dicté par la culture, la localisation géographique et l'alimentation, le rythme circadien est un facteur de modulation de la composition du microbiote.

Même si, de manière générale, la composition du microbiote d'un sujet sain reste stable, une étude a pu mettre en lumière de légères modifications de composition du microbiote en fonction du rythme jour/nuit.

À l'aide d'un modèle murin, la proportion des ordres bactériens *Clostridiales*, *Lactobacillales* et *Bacteroidales* variait au cours d'un cycle de 24h. Les fonctions du microbiote intestinal étaient elles aussi impactées. Cette modification était principalement liée à la répartition des repas.

De plus, la modification de l'heure des repas pouvait entraîner un déséquilibre du microbiote.

Chez l'homme, les modifications du rythme circadien apparaissent lors d'un décalage horaire, lors du travail nocturne, du travail selon le schéma des 3 fois 8h ou lors de troubles du sommeil chroniques. Cette même étude a suivi 2 sujets subissant de façon récurrente un décalage horaire. L'analyse des selles des 2 sujets a pu mettre en évidence une augmentation en 24h des proportions de *Firmicutes* réversible en 2 semaines, après rééquilibrage du cycle du sommeil (35).

6.4. Infection

Lors de pathologies infectieuses, l'intestin peut parfois avoir un rôle dans la promotion des complications d'infections sévères et dans la défaillance multi viscérale, par le biais de dissémination bactérienne.

Une équipe de chercheur a comparé les selles de patients atteints de SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) à celles de patients sains.

A la fin de l'étude, ils ont constaté que les selles des patients atteints de SRIS étaient moins concentrées en espèces bactériennes anaérobies (*Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) et plus concentrées en espèces potentiellement pathogènes (*Staphylococcus* et *Pseudomonas*), par rapport aux témoins.

De plus, le propionate, l'acétate, les acides organiques des AGCC, étaient sensiblement diminués, contrairement au pH, qui lui avait fortement augmenté.

Les chercheurs ont remarqué que l'incidence de la bactériémie, et de façon concomitante la mortalité des patients, étaient associées à une modification du pH des selles (augmentation ou diminution du pH).

À date, le lien de cause à effets n'a pas encore été démontré, mais le pH des selles semble être un marqueur de facteur de risque de bactériémie lors d'infections sévères.

Cette étude nous permet de voir que l'infection peut être un facteur de modulation de la composition du microbiote intestinal (36).

6.5. Traitements

6.5.1. Antibiothérapie

Les antibiotiques ont pour but d'éliminer les microorganismes pathogènes mais peuvent aussi avoir un impact sur la communauté microbienne commensale. Les antibiotiques à large spectre ont l'intérêt d'exercer leurs actions antimicrobiennes sur un grand nombres de spectres microbiens mais aussi de réduire les organismes ou éléments apparentés aux pathogènes.

À la suite d'une antibiothérapie, la population microbienne commensale est altérée. Le retour à son état initial peut parfois être long et imparfait.

Une utilisation raisonnée des antibiotiques, le respect des doses minimales efficaces et des durées de traitement sont essentiels. Ces données sont étudiées pour minimiser les risques d'altération de la diversité microbienne et l'émergence de résistances.

Les interactions hôte-microbiote sont spécifiques et sensibles. L'antibiothérapie provoque une perturbation de cette homéostasie (13).

Clostridium Difficile peut se développer et coloniser le tractus digestif et avoir de lourdes conséquences sur la santé de l'hôte. Cette infection est traitée par traitements antibiotiques supplémentaires, métronidazole puis vancomycine si la souche est résistante. Des chercheurs ont découvert que l'infection récurrente à *Clostridium Difficile* avait un impact négatif sur la diversité microbienne des patients (37).

6.5.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie, en exerçant son activité à l'encontre des cellules cancéreuses, a un effet néfaste sur l'épithélium intestinal.

Les agents chimio thérapeutiques affectent le nombre des cellules de Paneth, des cellules entéro-endocrines et des cellules souches, favorisent la fission des cryptes et génèrent une modification de la composition du microbiote intestinal (2).

Cependant, cette modification du microbiote intestinal peut-être bénéfique.

Le Cyclophosphamide et les sels de platine créent une dysbiose afin de déclencher une réponse immunitaire via le microbiote intestinal. Cette dysbiose s'accompagne d'une diminution quantitative des espèces appartenant aux *Firmicutes* et d'une translocation de certaines bactéries Gram positif : *Lactobacillus* et *Enterococcus*, vers les organes lymphoïdes secondaires.

S'ensuit une activation de la réponse pTH17 via les lymphocytes spécifiquement impliqués dans la réponse anti tumorale dans la rate. Cette translocation permet de renforcer la réponse aux traitements anti-cancéreux (38).

6.5.3. IPP

Sur ordonnance ou en vente libre, de nombreux patients utilisent régulièrement des IPP, en prophylaxie d'ulcère gastrique, pour diminuer les reflux œsophagiens ou l'acidité gastrique.

Le pH gastrique physiologique est de 1,5 à 3,5. Le maintien du pH dans la lumière gastrique entre 3,5 à 5,0 par les IPP permet de diminuer les lésions de la muqueuse gastrique.

Cependant, cette modification de pH modifie la composition du microbiote intestinal.

Dans une étude, 50% des patients traités par IPP sur le long terme présentaient une modification qualitative et quantitative du microbiote intestinal (39).

Dans une autre étude menée, sur 5387 personnes âgées, la présence de diarrhée était significativement liée à la prise chronique d'IPP (40).

6.5.4. Charbon activé

Le charbon activé ou charbon actif est utilisé à des fins médicales depuis l'antiquité. Par son phénomène d'adsorption à l'aide de liaisons faibles, il a la capacité de capturer les toxiques et de les éliminer. Il est utilisé rapidement dans les services d'urgences en cas d'intoxication aiguë afin d'éviter la résection du toxique. De plus, il est utilisé dans de nombreux pays en vente libre pour soulager les patients atteints de ballonnements et de flatulences.

Grâce à sa capacité d'adsorption, le charbon activé aurait la capacité de moduler la composition du microbiote intestinal (41).

Un cas clinique français réalisé en 2015 rapporte une guérison complète d'un patient présentant un épisode maniaque aigu, suite à une chirurgie bariatrique sous charbon actif (42).

6.6. Transplantation fécale

La transplantation fécale, utilisée de façon éparses depuis plus de 50 ans, est une des thérapies les plus radicales ayant pour but de corriger une dysbiose. Elle permet de remplacer un microbiote défaillant par le microbiote d'un donneur sain.

Depuis quelques années, cette technique est utilisée dans le monde pour traiter, en dernier recours, les infections récurrentes à *Clostridium difficile*.

Des études récentes révèlent une efficacité du traitement par transplantation fécale de plus de 90% après échec des traitements antibiotiques.

Cette technique extrême n'est utilisée que de manière sporadique.

Le risque d'introduction de nouveaux pathogènes au receveur lors de la greffe existe toujours et les méthodes de recrutement des donneurs ne sont pas encore bien définies. De nombreuses recherches sont en cours, dans le but d'étudier les mécanismes d'actions ainsi que les mécanismes de réponse immunologique de l'hôte, afin de sécuriser cette pratique.

Les recherches n'en sont qu'à leurs balbutiements, mais les chercheurs enquêtent actuellement sur la possibilité d'autogreffe (recueil et congélation des selles en dehors des phases pathologiques puis greffe) ou la possibilité de greffe de selles synthétiques.

Nous sommes actuellement dans une période passionnante de recherche dans laquelle il faut s'attendre à de nouvelles applications de la greffe de selles dans de nombreux domaines encore inexplorés (43).

7. Dysbioses

7.1. Définition

Comme évoqué précédemment, la biodiversité et la richesse sont des éléments qui favorisent la stabilité, la résistance et la résilience du microbiote intestinal.

Il n'est pas figé et ne se résume pas à une collection d'entités indépendantes les unes des autres. Le microbiote intestinal peut en effet être appréhendé comme un système structuré et symbiotique. Quand un élément ou une force rompt cet état d'équilibre, il y a un glissement vers un nouvel écosystème.

Ainsi, on considère aujourd'hui la dysbiose comme une rupture de la symbiose hôte-microbiote.

Il existe trois types d'anomalies à l'origine d'une dysbiose, comme présenté dans la figure 8 ci-dessous :

- l'excès de microorganismes potentiellement pathogènes ;
- un déficit en microorganismes avantageux ;
- une anomalie de structure de l'écosystème (2).

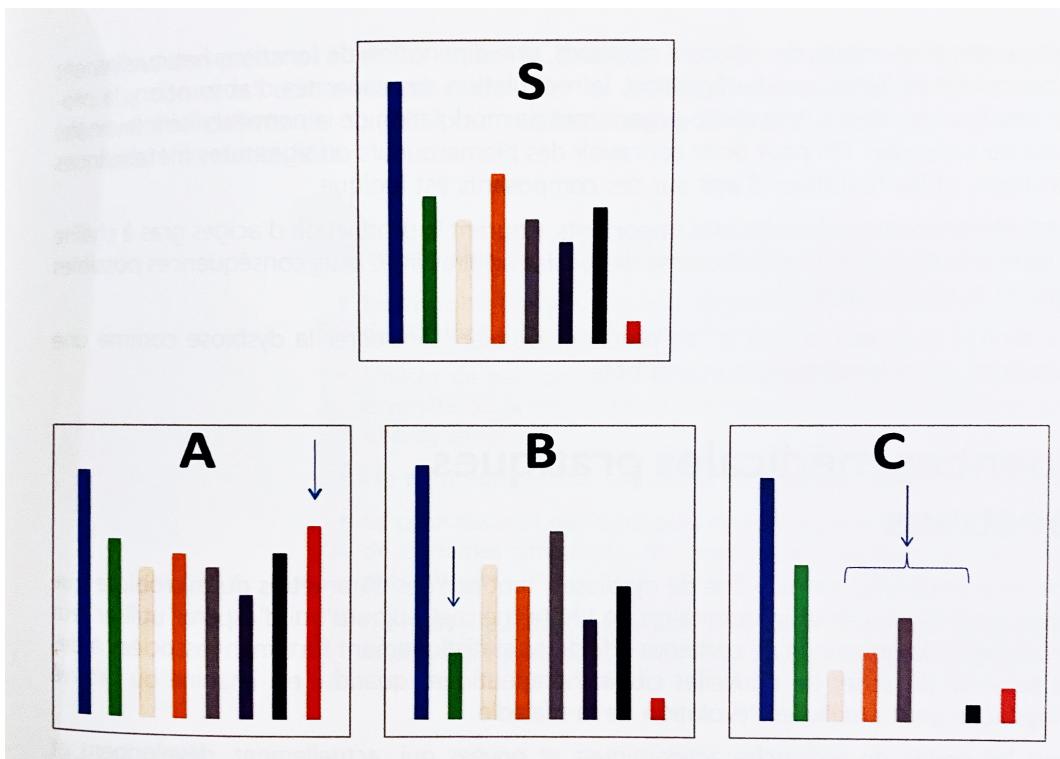


Figure 9 : Illustration des 3 différents types de dysbiose (2)

S : Microbiote témoin, diversifié et équilibré chez un sujet sain

A : Microbiote enrichie en pathogènes en rouge, associé à une pathologie

B : Microbiote appauvrie en micro-organismes bénéfiques en vert, associé à une pathologie

C : Microbiote précaire, possédant une anomalie de structure et de richesse en micro-organisme, associé à une pathologie.

7.2. Conséquences et perspectives

Les désordres liés à la modification de la population microbienne ont été incriminés rapidement après la découverte des antibiotiques, suite à l'apparition d'un nombre important de troubles digestifs après l'administration des traitements.

Plus tard, l'appauvrissement en *Firmicutes* a été mis en évidence durant des maladies inflammatoires chroniques (MICI) (44).

De nombreuses corrélations ont été faites entre dysbiose et apparitions de pathologies : allergies, diabète de type 1 et de type 2, maladie de Crohn, etc. De nombreuses recherches sont en cours afin de confirmer ces allégations (45).

La description, de plus en plus fine et documentée de la composition du microbiote intestinal lors d'un phénomène de dysbiose, ainsi que des marqueurs immunitaires liés à celle-ci sont prometteurs. Les chercheurs espèrent pouvoir utiliser ces informations pour faciliter le diagnostic et le traitement des pathologies ayant une composante statistiquement en lien avec l'apparition d'une dysbiose. Le

but est de pouvoir proposer de nouvelles cibles thérapeutiques afin de réduire l'évolution de la maladie et pourquoi pas agir avant qu'elle ne se déclare.

Microbiote, maladies psychiatriques et neurodégénératives

1. Axe Microbiote-Intestin-Cerveau

1.1. Méthodes d'études sur modèles murins

1.1.1. Contours et intérêts de l'utilisation des modèles murins

Afin d'étudier le microbiote intestinal, différentes techniques d'analyses sur modèles murins sont utilisées, chacune présentant des avantages et des inconvénients.

La technique la plus ancienne et la moins couteuse est celle de la mise en culture pure de selles en atmosphère contrôlée. Cependant, cette méthode s'avère peu adaptée pour la caractérisation du microbiote intestinal, majoritairement composé de germes anaérobies strictes.

L'utilisation des animaux GF ou « *Germ-free* » a été d'une grande aide pour appréhender les interrelations hôte-microbiote. Les animaux GF sont des organismes exempts depuis la naissance de germes. Ils n'ont été exposé à aucun micro-organisme durant leur vie ce qui permet d'appréhender au mieux le rôle essentiel du microbiote dans la formation et la physiologie du système nerveux central. Les cobayes GF possèdent un développement et une physiologie diamétralement opposés à ceux des cobayes standards hébergeant un microbiote abondant. Plus concrètement, les modèles GF présentent généralement un plus petit poids, des dysfonctions intestinales, une dérégulation de la signalisation hormonale et un système immunitaire appauvri laissant plus facilement place aux infections opportunistes comparativement aux cobayes conventionnels (46).

Afin d'obtenir des microorganismes multicellulaires exempt de germes, deux techniques sont possibles.

La première et la plus ancienne consiste à faire naître les animaux d'une mère non GF par césarienne, qui sera sacrifiée. Après la naissance les souris GF sont transférés dans une cellule avec une mère adoptive GF pour l'alimentation et la croissance des souriceaux. La technique de la naissance par césarienne est encore utilisée aujourd'hui afin de ne pas inoculer la flore vaginale de la mère au cobaye mais son principal inconvénient est qu'elle présente le plus grand risque de contamination.

La seconde méthode consiste à réaliser une fécondation in-vitro qui est ensuite inséminé à une mère porteuse GF. La naissance est réalisée de manière naturelle, compte tenu du fait que la mère est exempte de germe.

Dans les deux cas, les animaux sont ensuite élevés dans un environnement stérile où leurs excréments sont constamment nettoyés et où la stérilité de la nourriture et de l'eau est contrôlée.

Lorsqu'une lignée GF est créée, toute la descendance sera exempt de germe à son tour et pourra être utilisée pour l'expérimentation scientifique , à condition que la lignée de soit pas contaminée (47).

Afin d'étudier plus spécifiquement les interactions entre certaines souches précises du microbiote et le SNC, les chercheurs utilisent également des animaux dits « gnotobiotiques ». Les animaux gnotobiotiques naissent de la même manière que les animaux GF et sont ensuite colonisés par des souches bactériennes et des micro-organismes dénombrés et connus.

La lignée habituellement employée sur modèle murin est celle de la flore de Schaedler modifiée (ASF). Elle est généralement composée de maximum 8 espèces bactériennes permettant ainsi la recherche simplifiée de l'impact du microbiote sur la formation et la régulation de la fonction cérébrale (48).

Les études à partir de modèles GF ont été particulièrement utiles pour les scientifiques pour la recherche et la compréhension de l'impact du microbiote sur différents processus. Cependant, même s'il existe de nouveaux modèles GF appliqués aux porcins, la transposition des résultats chez l'homme est complexe (46).

1.1.2. Tests comportementaux

Les études expérimentales sur l'effet du microbiote sur l'axe hypothalamo-hypophysaire sont généralement accompagnées de tests comportementaux.

Ces tests permettent d'apprécier le niveau d'anxiété, d'isolement social ou encore de comportements dépressifs sur modèles murins mis en situation. Ces études mettent généralement en compétition des cobayes GF (nommés GF ou Ax pour axénique) face à des cobayes conventionnels (nommés Cv).

a) Test de Step-down

Le test consiste à placer le cobaye sur une plateforme en hauteur, généralement à 5cm au-dessus du sol. L'objectif est de mesurer le niveau d'anxiété de l'animal en fonction de son temps de latence pour descendre de la plateforme. Plus ce temps est allongé, plus l'animal est considéré comme anxieux. La durée du test est de 5 minutes (2).

b) Test clair-obscur

Le test consiste à placer le cobaye dans une boîte séparée en deux espaces communiquant entre eux, un espace de couleur noir et un espace de couleur blanc. L'animal est initialement placé dans l'espace noir. L'objectif est de mesurer le niveau d'anxiété de l'animal en fonction de son temps de latence pour rejoindre l'espace blanc. La durée du test est de 10 minutes (2).

c) Test de l'enfouissement de billes

Le test consiste à placer le cobaye dans une cage habituellement utilisée pour l'élevage des animaux où est placée une rangée de billes au niveau de la litière. L'objectif est de mesurer le niveau d'anxiété de l'animal en fonction du nombre de billes enfouies et son temps pour les enterrer. Plus le temps d'enfouissement est court et plus le nombre de billes enfouies est grand, plus l'animal est considéré comme anxieux. La durée du test est de 30 minutes (2).

d) Test de l'open-field

Le test consiste à placer le cobaye dans un compartiment ouvert et sombre, éclairé au centre par une source lumineuse. La capacité d'exploration de l'animal est mesurée. Moins l'animal traverse la partie lumineuse du compartiment, plus il est considéré comme anxieux. La durée du test est de 6 minutes (2).

e) Test du labyrinthe en croix surélevé

Le test consiste à placer le cobaye au centre d'une croix composée de deux branches cloisonnées et sombres et de deux branches non cloisonnées, le tout placé à une hauteur de soixante-dix centimètres au-dessus du sol.

Le passage par les bras ouverts non cloisonnés augmente le niveau de stress et d'anxiété chez l'animal. Moins l'animal passe de temps lors de l'exploration dans les bras ouverts, plus il est considéré comme anxieux. La durée du test est de 5 minutes (2).

f) Test de la nage forcée

Le test consiste à placer l'animal dans une cuve remplie d'eau, la queue de l'animal ne doit pas toucher le fond pour augmenter son niveau d'anxiété. L'objectif du test consiste à mesurer le niveau de résignation de l'animal.

Plus l'animal est vif et nage pour découvrir son environnement, moins il est considéré comme dépressif, contrairement à un animal immobile maintenant uniquement son museau au-dessus du niveau d'eau pour respirer. La durée du test est de 6 minutes (2).

Pour rendre les expériences plus réalistes et transposables chez l'homme, il est aussi possible de modifier la composition du microbiote de souris conventionnelles en leurs administrant pendant plusieurs semaines un traitement antibiotique ou probiotique. D'ailleurs, il a été démontré que l'administration d'antibiotiques à large spectre pendant 4 semaines chez des cobayes C57BL/6J atténueait le comportement dépressif et anxieux chez les animaux lors du test du clair-obscur.

Cette amélioration des symptômes est transitoire et révolutive après l'arrêt du traitement. Fait intéressant, les résultats ne sont pas concluants chez les souris GF qui ne possèdent pas de microbiote,

leur niveau d'anxiété ou de dépression n'est pas modifié après 4 semaines de traitements antibiotiques (49).

1.2. Systèmes de communication de l'axe Microbiote-Intestin-Cerveau

Les études sur modèles murins ont permis de mettre en exergue que l'interaction dynamique entre le microbiote et son hôte contribue au maintien de la santé et permet de lutter contre l'apparition d'infections. Comme nous l'avons révélé précédemment, le microbiote intestinal possède d'importantes fonctions protectrices et métaboliques. Après de nombreuses années de coévolution, cette synergie entre l'hôte et le microbiote permet d'assurer de nombreuses fonctions essentielles.

1.2.1. Voies de communication neurales

a) Système nerveux autonome et système nerveux entérique

L'axe microbiote-intestin-cerveau fait référence à l'interaction entre le système nerveux entérique (SNE) situé au niveau du tube digestif et le système nerveux central (SNC) *via* un système de communication bidirectionnel composé des voies immunitaires, neurales et endocriniennes.

Cette interrelation permet la régulation des fonctions de base de l'intestin telles que la motilité et la perméabilité intestinale, l'activité immunitaire et la signalisation entéro-endocrines, etc.

La communication du cerveau jusqu'au niveau du tube digestif est réalisée par une variété de canaux parallèles. Ces voies multiples comprennent le système nerveux autonome sympathique et parasympathique (SNA) et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HHS) (50).

b) Le nerf vague

Le nerf vague est le 10^{ème} nerf crânien : Il est considéré comme la voie la plus directe et la plus rapide de connexion entre le cerveau et l'intestin. Il est composé à 80% de fibres afférentes et 20% de fibres efférentes, ce qui permet de transmettre rapidement les informations vitales du système gastro-intestinal, respiratoire et cardio-vasculaire et produire un retour d'informations aux viscères. L'intestin est innervé par les branches hépatique et cœliaque du nerf vague. En raison de la grande variété de récepteurs exprimés dans les afférences du nerf vague, ils ont la capacité de répondre à divers signaux de types mécaniques, chimiques et hormonaux.

Les fibres afférentes vagales s'interfacent également avec l'axe HHS pour coordonner la réponse face au stress et moduler la réponse inflammatoire (51).

1.2.2. Voies de communication endocrinien

L'intestin est considéré comme le plus important organe endocrinien du corps humain, capable de produire une multitude d'hormones et de peptides bioactifs. Ces peptides sont des petites séquences protéiques composées d'acides aminés qui sont inactifs au sein de leurs molécules précurseurs. Lors de leur activation, ils possèdent la capacité de réguler certaines fonctions biologiques.

À titre d'exemple, le glycomacropeptide est un peptide bioactif qui a la capacité de réduire l'expression des cytokines pro inflammatoires au niveau de l'épithélium intestinal et par conséquent permet de moduler la réponse inflammatoire (52).

La transduction du signal de l'intestin vers le cerveau est médiée par les fibres nerveuses afférentes primaires, les cellules immunitaires (lymphocytes, monocytes, macrophages etc.) et les cellules entéroendocrines. Elles adressent les informations au cerveau non seulement par voie hormonale, mais également par voie nerveuse.

a) Les cellules entéroendocrines

Les cellules entéroendocrines (CEE) forment un petit réseau de cellules épithéliales spécialisées au niveau de l'intestin. Elles supervisent le contenu de la lumière intestinale et libèrent des hormones ainsi que des médiateurs de la transmission des signaux, comme par exemple des peptides, capables de se coupler aux récepteurs afférents du nerf vague.

De plus, compte tenu du fait que les CEE transmettent des signaux par le nerf vague au cerveau, cette voie neuroendocrine est une voie bidirectionnelle essentielle (53).

Les métabolites produits par les micro-organismes de l'intestin modulent également la sécrétion d'hormones par les cellules endocrines. Cette libération d'hormones est capable d'influencer différents paramètres intestinaux tels que le temps de transit.

b) La sérotonine

Chez les mammifères, la sérotonine (5-HT) joue divers rôles allant de la modulation du comportement de l'hôte à l'impact sur la motilité gastro-intestinale, en passant par l'influence sur le remodelage osseux et la santé des érythrocytes.

95% de la sérotonine est produite au niveau intestinal par des cellules entérochromaffines situées sous l'épithélium intestinal (46).

En réalité, il est décrit depuis longtemps que l'espèce bactérienne *Clostridium perfringens*, présente au niveau du microbiote humain mais aussi chez celui des rongeurs, module la production intestinale de 5-HT (54)(55).

Il serait donc possible qu'il existe une régulation microbienne de la motilité gastro-intestinale de l'hôte via le système sérotoninergique intestinal. De surcroît, les concentrations de sérotonine dans les lumières colique et cæcale sont sensiblement réduites chez les souris GF (56).

c) Le tryptophane

Le microbiote intestinal joue également un rôle clef dans le métabolisme du tryptophane, précurseur de la sérotonine. Cependant, le tryptophane peut être détourné de la production de 5-HT, vers la voie de la kynurénine.

La kynurénine et ses métabolites, dont l'acide kynurénique et l'acide quinolinique, ont été impliqués dans la santé mentale (57). Chez les souris GF, on observe une réduction du métabolisme du tryptophane par la voie de la kynurénine, ce qui est probablement en partie responsable de l'augmentation de la disponibilité du tryptophane circulant (58).

Le système sérotoninergique étant impliqué dans le développement de plusieurs maladies mentales chez l'homme, il est devenu de plus en plus important de comprendre comment le microbiote influence la sérotonine le long de l'axe microbiote-intestin-cerveau.

d) Le GABA

L'intestin et les micro-organismes ont tous les deux la capacité de convertir le glutamate en acide γ -aminobutyrique (GABA).

Le GABA est le neurotransmetteur majeur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères. Il a été démontré qu'*Escherichia spp* et *Lactobacillus spp* étaient capables de produire du GABA (46).

Bien que l'importance de la production bactérienne de GABA dans la lumière intestinale de l'hôte ne soit pas clairement définie, les souris GF présentent des niveaux de GABA luminaux significativement plus faibles par rapport aux souris qui possèdent un microbiote (59).

Récemment, des données issues du projet du microbiome humain ont suggéré que le microbiote fécal était capable de coder la glutamate décarboxylase, l'enzyme qui convertit l'acide glutamique en GABA (60).

1.2.3. Système immunitaire

Au-delà des voies neurales et endocrinien, la voie immunitaire peut également constituer un lien de communication entre l'intestin et le cerveau à l'aide de la signalisation des cytokines, ces dernières étant stimulées par les lipopolysaccharides microbiens (LPS) ou les peptidoglycane.

L'altération de la barrière intestinale peut entraîner le transfert de ces produits microbiens en dehors de leurs zones habituelles et ainsi déclencher une cascade d'activation des cellules de la microglie, accompagnée de la libération de facteurs pro- et anti-inflammatoires.(50)

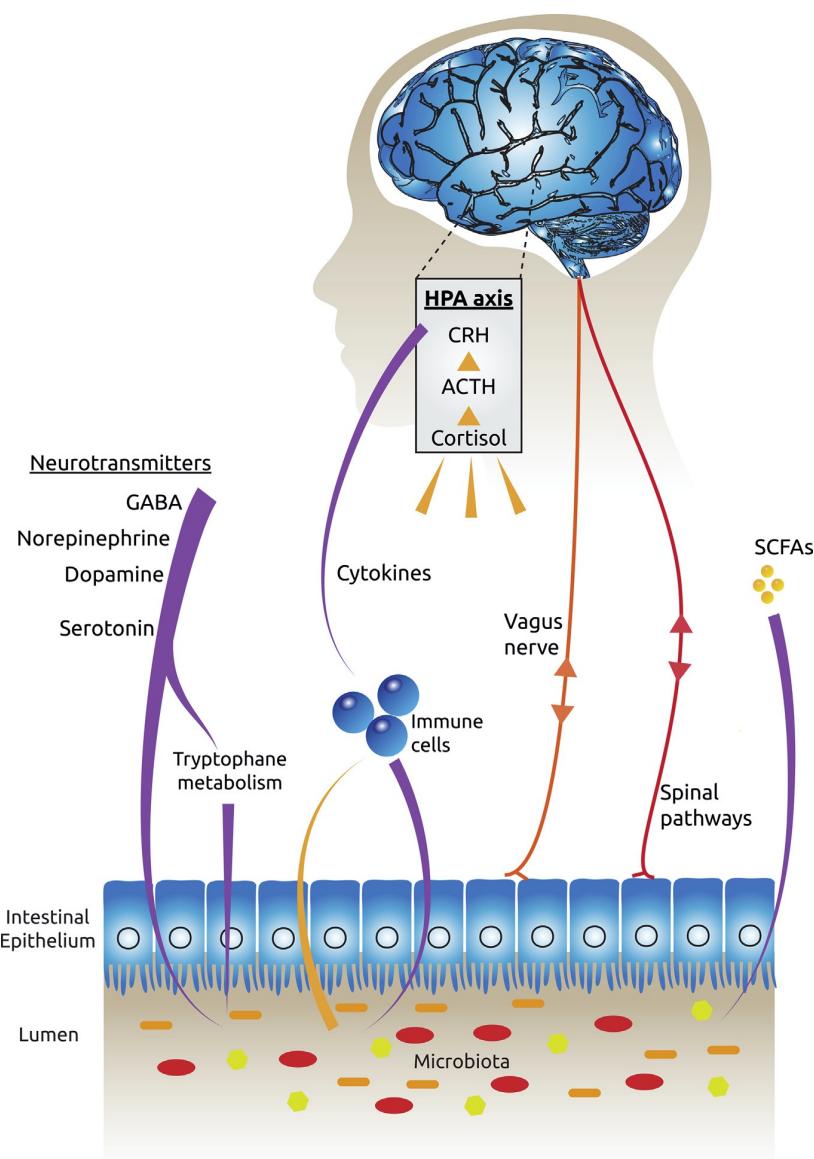


Figure 10 : Voies de transmissions de l'axe microbiote-intestin-cerveau (61)

Ces voies comprennent le nerf vague, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), les cytokines produites par le système immunitaire, le métabolisme du tryptophane et la production d'acides gras à chaînes courtes.

2. Anxiété et microbiote

2.1. Troubles anxieux - généralités

2.1.1. Définition

Les troubles anxieux renvoient à un groupe de six entités cliniques :

- le trouble anxieux généralisé (TAG) ;
- l'état de stress post-traumatique (ESPT) ;
- le trouble panique avec ou sans agoraphobie ;
- le trouble d'anxiété sociale ;
- le trouble obsessionnel compulsif (TOC) ;
- la phobie spécifique.

Les troubles anxieux appartiennent aux maladies psychiatriques. Ils peuvent parfois être diagnostiqués tôt dans l'enfance mais peuvent aussi apparaître à tout âge. Les TAG sont souvent chroniques et le diagnostic peut être établi quand il est évolutif depuis plus de 6 mois.

Statistiquement, en France, dans la population générale âgée de 18 à 65 ans, la totalité des troubles anxieux représente 21% de la population.

Quelques définitions complémentaires :

- Peur : Émotion physiologique normale d'alerte et de crainte, en réaction à un danger ou une menace ;
- Anxiété et angoisse : Émotion excessive de peur et de crainte, avec plus ou moins de signes physiques, à la suite d'un danger éventuel ;
- Troubles anxieux : Pathologies souvent chroniques qui s'accompagnent généralement d'anxiété et d'angoisse (62).

2.1.2. Physiopathologie

L'étiologie des troubles anxieux est encore mal comprise. Il s'avère que la voie sérotoninergique, la voie de la cholécystokinine, les systèmes GABAergiques et glutamatergiques pourraient jouer un rôle dans le développement des troubles anxieux. Il s'agirait d'un déséquilibre entre les signaux d'excitations et les signaux d'inhibitions. De nombreuses recherches sont en cours (63).

Certains facteurs peuvent augmenter le risque de développer un trouble anxieux tels que les facteurs génétiques (exemples : sensibilité au stress, état anxieux des parents) et environnementaux (exemples : pression sociale et/ou professionnelle, stress quotidien).

On peut considérer que l'anxiété peut être considérée comme pathologique lorsqu'elle cesse d'être une émotion normale, mais devient une source de détresse chronique pour les individus qui ne peuvent plus la contrôler (64).

2.1.3. Clinique

On retrouve parmi les symptômes psychiques, une grande anxiété marquée par une appréhension constante sans pour autant retrouver d'éléments déclencheurs. Cette anxiété est représentée par de fortes inquiétudes et ruminations sur différents sujets. Le sentiment d'anxiété est non contrôlable et non basé sur des éléments réels et concrets. S'ajoutent à cela, des signes d'hyper vigilance chez le patient tels que le sursaut.

On peut retrouver parmi les signes physiques, des douleurs diffuses de myalgies et de céphalées, des troubles digestifs (fortes diarrhées, constipation chronique avec une alternance de périodes de diarrhées, nausées, vomissements), une asthénie chronique, des troubles de l'alimentation (perte d'appétit, fringale) et des troubles importants du sommeil. Les symptômes physiques peuvent parfois être les plus handicapants chez le patient et le poussent à aller consulter.

L'évolution chronique des troubles anxieux peut alterner entre période de crise et période d'accalmie, de quelques jours à plusieurs semaines.

Les complications majeures des troubles anxieux sont la dépression et les troubles addictifs (alcoolisme principalement) pouvant mener jusqu'au suicide (65).

2.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de l'anxiété généralisée ou TAG est principalement clinique, il est basé sur un faisceau de symptômes qui doivent être quotidiens et durer depuis plus de 6 mois selon les critères de DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*).

De plus, le patient doit présenter au minimum 3 des 6 symptômes suivant : nervosité, asthénie, altération de la qualité du sommeil, manque de concentration ou perte de mémoire partielle et douleurs diffuses.

Il est important de ne pas confondre un TAG avec une anxiété normale qui est une émotion appropriée pouvant surgir face à une situation délicate telle que la séparation, le deuil, les accidents, les maladies, la drogue, l'alcoolisme, etc.

Lors de la consultation, le médecin fait un bilan de diagnostic différentiel afin d'écarte un possible trouble endocrinien (hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, hypoglycémie), un phéochromocytome (tumeur située au niveau des glandes surrénales), un trouble ORL (asthme), un trouble neurologique (migraine, crise d'épilepsie, sclérose en plaque), un trouble cardiovasculaire (troubles du rythme, hypertension artérielle, syndrome coronarien aigu), une prise de substances psychoactives ou un sevrage (tabac, alcool, drogue).

Il n'existe pas de diagnostic biologique des TAG.

Suite à l'interrogatoire ayant pour but de rechercher les antécédents du patient (personnels, familiaux, médicamenteux, etc.), les facteurs de risques (cardiaques, pulmonaires, neurologiques, etc.), les retentissements de l'anxiété sur la vie quotidienne et l'intensité des symptômes, le médecin écarte un risque de passage à l'acte ou une dépression sévère qui nécessite une hospitalisation d'urgence (64).

Tout patient atteint d'un TAG doit être diagnostiqué et pris en charge rapidement.

2.1.5. Prise en charge

a) Bilan initial

Le praticien recherche dans un premier temps les comorbidités du patient.

Parmi elles on retrouve :

- L'association avec un ou plusieurs autres troubles anxieux : phobie, troubles paniques ;
- Troubles de la personnalité ;
- Conduite addictive : drogue, alcool, médicaments, sexe ;
- Antécédent de troubles dépressifs majeurs.

On recherche en priorité le risque suicidaire (65).

b) Traitements

- Non médicamenteux :

Rappel des règles hygiéno-diététiques : Privilégier un rythme de vie sain, arrêt des substances psychoactives, aide au sevrage (tabagique, alcoolique, drogue), rééquilibrage du rythme circadien,

aider le patient à la reprise du sport et augmenter son activité physique, encourager à la méditation ou au yoga, rééquilibrage alimentaire, diminuer la consommation de café et de thé.

L'éducation thérapeutique (ETP) : L'ETP à un rôle primordial dans la prise en charge des TAG, elle permet de rappeler les règles hygiéno-diététiques à respecter, insister sur le danger de la consommation excessive d'anxiolytiques et participe à éduquer le patient à propos de la gestion optimale son traitement anxiolytique.

Psychanalyse : Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) sont essentielles dans la prise en charge des TAG et sont à privilégier en première intention. Ces thérapies peuvent être réalisées seul ou en groupe, en pleine conscience ou en méditation. Le patient peut aussi faire appel à ses proches lors des consultations.

- Prise en charge médicamenteuse :

La prise de traitements médicamenteux peut être instaurée d'emblée en cas de forme sévère de TAG. Cependant, en général, le traitement médicamenteux est instauré dans un second temps en cas d'échec de la mise en place des règles hygiéno-diététiques et de la psychothérapie.

Le traitement médicamenteux de première intention est la mise en place d'un traitement par antidépresseurs. Certains antidépresseurs possèdent l'AMM dans la prise en charge des TAG évoluant depuis plus de 6 mois.

On retrouve parmi ces antidépresseurs :

- L'escitalopram : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- La paroxétine : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;
- La venlafaxine : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ;
- La duloxétine : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN).

Il faut attendre 2 à 4 semaines avant l'apparition des effets bénéfiques du traitement.

La durée de traitement est habituellement de 6 mois. De plus, l'arrêt du traitement devra être progressif sur 1 à 2 semaines et validé par le médecin afin de limiter le risque de syndrome de sevrage à l'arrêt.

Le traitement médicamenteux de deuxième intention est la mise en place d'un traitement par benzodiazépines.

On retrouve parmi les benzodiazépines utilisées pour la prise en charge des TAG l'alprazolam, le diazepam et le lorazepam. Ces molécules appartiennent à la classe des anxiolytiques et permettent de

soulager les symptômes d'anxiété en agissant au niveau de récepteurs spécifiques couplés aux récepteurs GABA de type A.

Toutes les benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacologiques communes : anxiolytique, amnésiant, anticonvulsivante, myorelaxante et sédatrice. Elles ne sont utilisées que de façon ponctuelle afin d'apaiser les crises à court terme. Ce traitement ne peut être considéré comme un traitement de fond.

Leur utilisation doit être limitée afin de réduire les risques de mésusage et d'accoutumance, fréquents avec ces traitements. La durée maximale conseillée d'utilisation des benzodiazépines est limitée à 6 mois.

En complément, d'autres traitements peuvent être utilisés dans des cas spécifiques ou en troisième intention :

- Quand les patients présentent en plus d'un TAG, un risque d'alcoolodépendance, la buspirone peut être introduite comme alternative aux benzodiazépines.

La buspirone est un anxiolytique ayant un tropisme sérotoninergique. Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais il semblerait qu'elle soit agoniste des récepteurs 5-HT1A au niveau présynaptique, agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A au niveau postsynaptique et également antagoniste des récepteurs D2 au niveau présynaptique. Elle possède un effet sédatif, anticonvulsivant et myorelaxant réduit par rapport aux benzodiazépines habituelles. Cependant, le délai d'action, avant l'apparition des effets bénéfiques, peut parfois être un peu long (jusqu'à 4 semaines). Fait intéressant, les études chez l'animal et l'homme n'ont pas démontré de potentiel de pharmacodépendance avec la buspirone (66).
- L'hydroxyzine possède une indication dans la prise en charge des symptômes mineurs d'anxiété. L'hydroxyzine est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 présentant des propriétés anxiolytiques et sédatives. Elle possède des propriétés anticholinergiques. La durée de traitement est limitée à 12 semaines. Elle ne peut être utilisée dans le traitement de fond des TAG.
- La prégabaline possède une AMM dans la prise en charge des TAG. Elle appartient à la famille des antiépileptiques et exerce son action en se liant à une petite sous-unité des canaux calciques voltage-dépendant dans le SNC. La prégabaline n'est utilisée qu'en troisième intention dans la prise en charge des TAG.
- La phytothérapie à base de passiflore, valériane et aubépine peut être utilisée en cas de TAG légères à modérées ou en relais, pour accompagner le sevrage des benzodiazépines.

Pour conclure, le traitement par antidépresseurs est le seul traitement de fond préconisé dans la prise en charge des TAG.

L'association antidépresseurs et benzodiazépines n'est pas indiquée dans la durée (64).

c) Schéma récapitulatif de la prise en charge des TAG

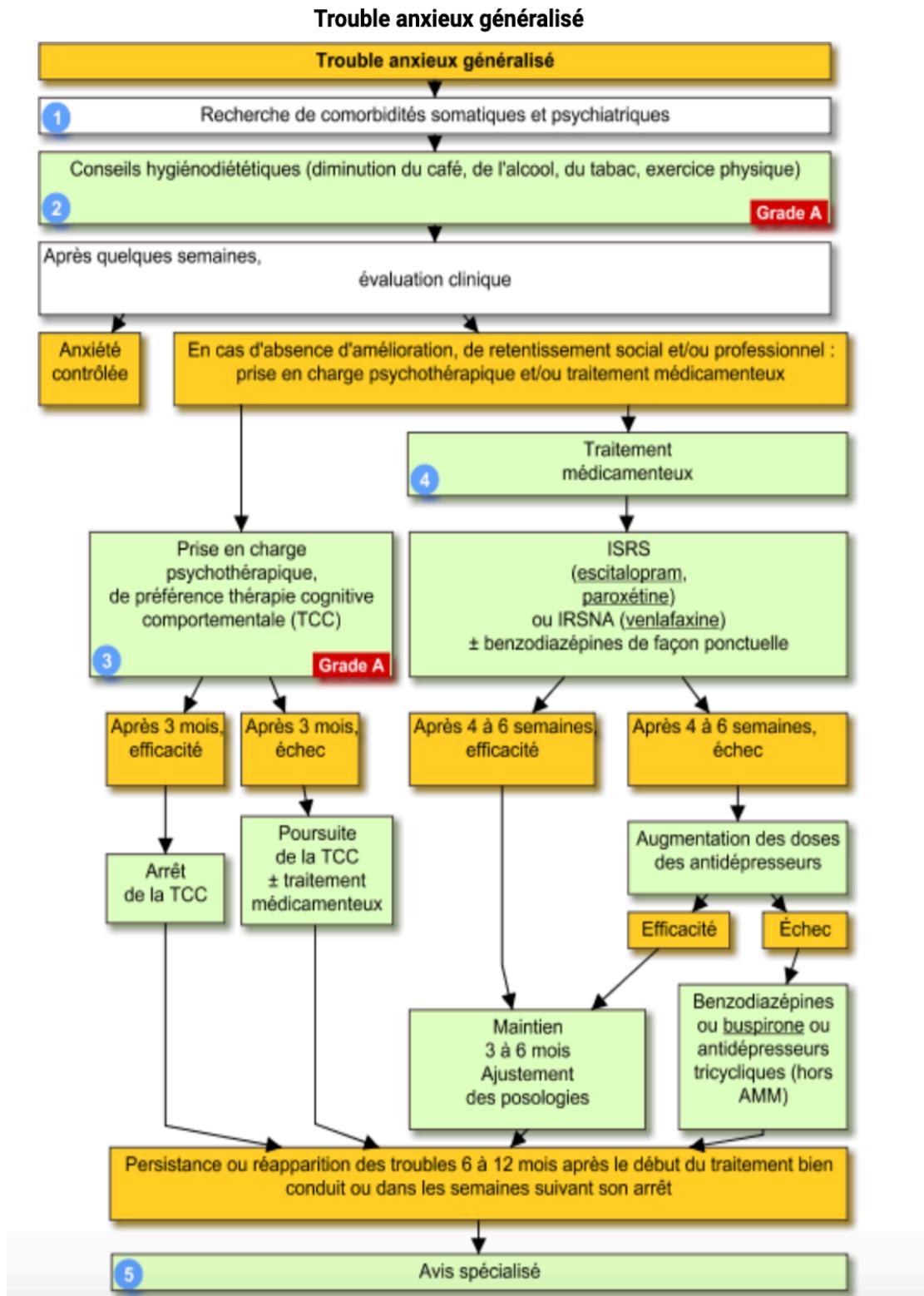


Figure 11 : Arbre décisionnel du trouble anxieux généralisé (64)

2.2. Microbiote : Actions et modulations sur l'anxiété et le stress

Actuellement, suite à la récente crise sanitaire mondiale, le niveau d'anxiété de la population est à son paroxysme. L'anxiété fait des ravages, tant chez les sujets déjà atteints que chez les sujets n'ayant jamais ressenti d'anxiété auparavant.

Les recherches sur l'implication du microbiote dans le développement de l'anxiété sont à leurs balbutiements mais les pistes sont prometteuses et d'autant plus prégnantes suite à la crise sanitaire. Dans cette partie nous étudierons la relation entre le microbiote et l'anxiété.

2.2.1. Grossesse, naissance, enfance

Comme nous l'avons décrit précédemment, la colonisation bactérienne du tractus digestif débute très tôt dans la vie et même dès la grossesse.

Le stress intra-utérin et les premiers moments de vie peuvent affecter le développement et les fonctions de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou HHS.

L'axe HHS permet de relier le système nerveux central et le système endocrinien. Il permet de réguler les réponses au stress en maintenant constamment les interactions entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales (67).

Cette perturbation *in-utéro* peut affecter le développement des systèmes de régulation comportementale et émotionnelle pouvant conduire à terme à des troubles du comportement et à la psychopathologie à l'adolescence ou à l'âge adulte.

De récentes études ont montré que des événements stressants durant la grossesse et aux débuts des premiers instants de vie (exemples : séparation mère-enfant, accouchement difficile, césarienne) étaient associés à une dysbiose maternelle qui se répercutait chez le nourrisson (68).

L'axe HSS et le microbiote du nouveau-né n'étant que peu développés à la naissance, il est plus sensible au stress.

Ainsi, il a été observé lors d'une étude réalisée chez des nourrissons et des mères ayant un niveau de cortisol salivaire (libéré en réponse au stress) au terme de la grossesse anormalement élevée, une perturbation impressionnante du microbiote intestinal des nouveau-nés. Cette perturbation a perduré pendant 16 semaines, date de fin de l'étude (69).

À titre de comparaison, cette relation de cause à effets entre le stress/cortisol et la composition du microbiote avait également pu être observé chez l'adulte dans une autre étude publiée en 2018 (70).

Tableau 4 : Effets du stress sur la composition du microbiote intestinal du nourrisson (71)

Altered gut microbiota	Stress model
↓ <i>Lactobacillus</i>	Maternal stress
↓ <i>Lactobacillus</i>	Maternal stress
↓ <i>Bacteroides</i>	
↑ <i>Clostridium</i>	
↑ <i>Clostridium</i>	Physiological stress
↑ <i>Oscillibacter</i>	
↓ <i>Porphyromonadaceae</i>	Physiological stress
↓ <i>Lactobacillus</i>	Prenatal stress
↑ <i>Oscillibacter</i>	
↑ <i>Anaerotruncus</i>	
↑ <i>Peptococcus</i>	
↓ <i>Bacteroides</i>	Social stress
↑ <i>Clostridium</i>	

↓, decreased level; ↑, increased level.

Ce tableau permet d'observer l'effet du stress sur la répartition des communautés bactériennes du microbiote intestinal. Le stress affecte à la fois la diversité et la composition du microbiote.

2.2.2. Age adulte

En miroir de ce que nous avons pu constater dans le cadre du stress à la naissance, l'anxiété chronique à l'âge adulte peut également perturber la diversité et la composition du microbiote. Chez des patients souffrant de phobie sociale, il a été constaté une diminution des bactéries du genre *Bacteroides* et des *Lactobacillus*, et une augmentation du genre *Clostridium*.

Ces perturbations ont un impact sur le confort intestinal (71).

Ces résultats sont confirmés dans une seconde étude, qui utilise un autre type de stress, à savoir celui de la contention des cobayes adultes et où on retrouve également une altération de la diversité microbienne caractérisée par une baisse du genre *Lactobacillus* (72).

De plus, l'exposition à un stress chronique de contention chez des rongeurs diminue le taux d'acides gras à chaîne courte (AGCC) nécessaires au bon fonctionnement du microbiote (73).

Bien que les études chez l'homme soient limitées et peu transposables, une étude supplémentaire a démontré une répercussion similaire du stress sur la composition du microbiote (74).

Face au stress, l'axe HHS semble être un système de réponse décisif, médié par la libération du CRH (corticotropin-releasing hormone), c'est-à-dire son médiateur.

La CRH anciennement nommée CRF (Corticotropin Releasing Factor) est libérée par l'hypothalamus, elle atteint l'hypophyse *via* le système porte et permet la libération d'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone).

L'ACTH est un polypeptide libéré au niveau de l'antéhypophyse, elle stimule la libération de cortisol au niveau des glandes surrénales (voir figure 13) (2).

Comme évoqué précédemment, l'axe HHS a la capacité d'altérer le microbiote intestinal via la libération de glucocorticoïdes par le cortex surrénal : le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez les animaux (75).

La supplémentation en *Lactobacillus spp* lors d'un stress aigu chez le rongeur a ainsi permis de diminuer le niveau basal de corticostérone (76), démontrant de fait le lien direct entre microbiote et axe HHS.

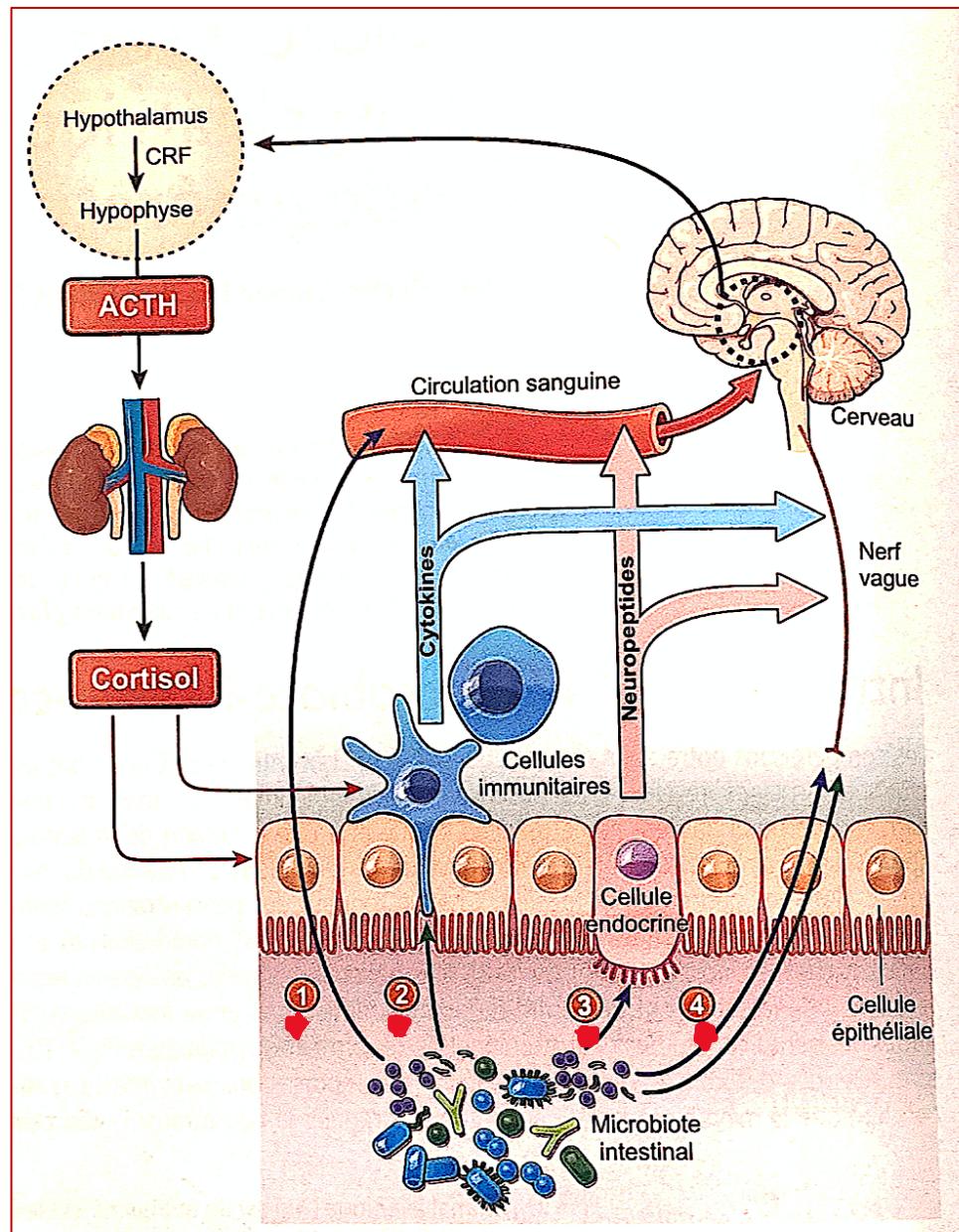


Figure 12 : Action de l'axe HHS sur le microbiote intestinal (2)

En complément de l'axe HHS, la voie immunologique est une autre voie par laquelle une situation de stress ou d'anxiété peut moduler le microbiote. Cette modification est médiée par la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Le stress, mais également les antigènes bactériens composant le microbiote, peuvent induire une libération importante de cytokines dans le réseau sanguin qui pourront agir directement au niveau de l'hypothalamus et activer la cascade immunitaire et inflammatoire (71).

3. Dépression et microbiote

3.1.1. Définition

Le trouble dépressif ou la dépression est une maladie mentale qui touche 15 à 20% de la population sur la vie entière.

Le trouble dépressif est caractérisé par un enchainement d'épisodes dépressifs. Il est associé à une puissante souffrance personnelle et une altération des interactions sociales qui se pérennissent dans le temps. On retrouve parmi les principaux symptômes une apathie et une tristesse pathologique. Le risque majeur du trouble dépressif est le passage à l'acte suicidaire qui représente 20% des cas des patients atteints.

Il est primordial de prendre en charge rapidement les patients atteints de dépression (77).

Différentes causes de dépression sont décrites. Parmi ces dernières, le deuil n'est pas considéré comme un état pathologique d'épisode dépressif. Cependant, ce dernier peut se compliquer en trouble dépressif caractérisé.

Chez la personne âgée, le diagnostic de dépression est parfois compliqué. Devant toute plainte d'un patient âgé, il est nécessaire de se poser la question du diagnostic de dépression car les sujets âgés ont plus de risque de passage à l'acte.

Un symptôme dépressif chez la personne âgée peut-être sous-jacent à une autre pathologie (exemples : maladie de Parkinson ou maladie d'Alzheimer) (78).

3.1.2. Physiopathologie

Il a été établi que les facteurs génétiques et environnementaux étaient impliqués dans le développement de troubles dépressifs.

La vulnérabilité génétique est soutenue par une étude qui aurait identifié des gènes prédisposant à la dépression. Les gènes identifiés ne déclenchaient pas obligatoirement la maladie mais transmettraient plutôt une prédisposition. Cependant l'impact de ces gènes reste limité, la dépression étant principalement d'origine multifactorielle. Outre l'existence de traits génétiques, l'environnement a une influence plus évidente sur leur expression (79).

Parmi les facteurs environnementaux, on retrouve le contexte familial et social, ainsi que la situation professionnelle.

L'âge moyen d'apparition des symptômes se situe entre l'âge de 15 à 25 ans. Il existe une prédominance des troubles dépressifs chez les femmes et plus particulièrement à l'âge de 35 ans.

3.1.3. Clinique

Cliniquement, les patients atteints de troubles dépressifs peuvent souffrir :

- d'apathie (état d'indifférence), d'asthénie ;
- de profonde tristesse ;
- une modification du poids initial (gain ou perte de poids significatif) et de l'appétit (perte ou augmentation de l'appétit) ;
- des troubles du sommeil (insomnie ou au contraire hypersomnie) ;
- de troubles du comportement (agitation, agressivité, dévalorisation, isolement) ;
- des troubles cognitifs (perte de mémoire, troubles de la concentration) ;
- d'anxiété ;
- d'idées noires pouvant conduire au suicide ;
- douleurs, fatigabilité musculaire, myalgies (80).

3.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de dépression, ou de trouble dépressif, est principalement clinique. Il est basé sur un faisceau de symptômes qui doivent être quotidiens et durer depuis au moins 2 semaines.

Les symptômes majeurs sont une humeur significativement altérée et anormale quotidienne, non améliorée par des évènements positifs, une diminution marquée de l'intérêt pour les activités quotidiennes qui auparavant étaient bien vécues, une apathie et une asthénie.

Les autres symptômes sont une perte de l'estime de soi, un sentiment de culpabilité ou de persécution, une diminution de la vigilance ou de la mémoire ressentie par le patient ou par ses proches, une altération du sommeil, une perturbation de l'appétit et de l'alimentation.

Le praticien devra évaluer la sévérité actuelle des symptômes (léger, modéré ou sévère) à l'aide de critères définissant la sévérité d'un épisode dépressif caractérisé. Parmi ces aides au diagnostic, on retrouve les critères de DSM-5 et de CIM-10 (80).

Tableau 5 : Évaluation de l'intensité de l'épisode dépressif selon les critères de CIM-10 et de DSM-5 (78)

Intensité de l'épisode dépressif caractérisé	Nombre de symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM-10	DSM-5	
Léger	Deux symptômes dépressifs principaux et deux 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	Deux symptômes dépressifs principaux et trois à quatre 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	Trois symptômes dépressifs principaux et au moins quatre 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.

Le praticien doit pratiquer un examen clinique et biologique afin d'évaluer les antécédents personnels et familiaux du patient et d'établir un diagnostic différentiel :

- Une pathologie psychiatrique sous-jacente : bipolarité, anxiété chronique généralisée, schizophrénie, trouble de la personnalité, boulimie ou anorexie ;
- La prise ou le sevrage de substances psychoactives (drogue, alcool, tabac) ;
- L'utilisation, la surconsommation ou la dépendance à certains médicaments ;
- La présence de pathologies : hypothyroïdie, maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer).

Dans un second temps, le médecin doit évaluer le risque de suicide qui nécessite une hospitalisation si le scénario est construit et le passage à l'acte semble imminent.

Il doit aussi évaluer le contexte socio-économique et familial du patient (isolement, précarité, maltraitance).

Tableau 6 : Facteurs de risque suicidaire (78)

Facteurs psychosociaux	Antécédents	Caractéristiques cliniques
<ul style="list-style-type: none"> • Solitude, isolement, précarité • Sexe masculin • Personne âgée ou jeune âge (< 30 ans) • Perte récente (décès, divorce, métier, situation sociale) • Autres facteurs de stress • Appartenance à une minorité sexuelle • Absence de facteurs protecteurs, manque de soutiens • Certaines professions (cumulant les risques psychosociaux et l'accès à des moyens létaux) 	<ul style="list-style-type: none"> • Actes impulsifs et/ou de violence • Tentative de suicide, d'automutilation • Antécédent familial de suicide ou de pathologie mentale 	<ul style="list-style-type: none"> • Impulsivité • Dépression sévère • Désespoir, absence de désir de continuer • Douleur psychique • Psychose • Troubles de la personnalité • Anxiété sévère, agitation, attaque de panique • Baisse de l'estime de soi • Abus de substances psychoactives, ou sevrage • Maladie somatique invalidante associée, présence de symptômes physiques (douleur chronique, insomnie, limitation fonctionnelle)

3.1.5. Prise en charge

La prise en charge du trouble dépressif est composée de deux phases, la première est la phase d'attaque qui consiste à la rémission complète des symptômes de la phase aiguë et la deuxième est une phase de consolidation dont le but est de prévenir le risque de rechute.

Le prescripteur pourra proposer au patient une prise en charge psychologique selon ses préférences (psychiatre ou psychologue clinicien).

La mise en place d'un traitement médicamenteux ne peut se substituer à une prise en charge psychologique (80).

a) La psychothérapie

Le choix de la psychothérapie est évalué personnellement en fonction de l'historique du patient (bonne réponse ou non à un type de psychanalyse précédente), en fonction de ses ressources financières et en fonction de ses préférences.

Les séances doivent être régulières et réadaptées en fonction des besoins du patient. Le praticien pourra évaluer l'adhésion et l'observance du patient à son traitement durant les consultations.

Il existe différentes approches thérapeutiques ; les deux approches les plus courantes et validées sont :

- La psychothérapie de soutien :

Les séances de psychothérapie de soutien se déroulent généralement par un échange verbal en face à face entre le patient et le soignant. L'objectif est de permettre au patient de trouver ses propres solutions aux problèmes qu'il mettra en lumière lui-même. Le praticien le guidera de façon positive afin de mieux se connaître. Le but de cette psychothérapie est de valoriser le patient.

- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) :

Au début des séances de TCC, le patient devra énumérer un nombre d'objectif qu'il souhaite accomplir avec l'aide du thérapeute. Ensuite, au cours des séances, le praticien mettra en place des exercices ou des mises en situations qui permettront au patient de mieux faire face à certaines situations et d'améliorer sa qualité de vie.

La durée des séances est généralement d'une heure maximum sur une durée de 12 semaines (la durée pourra être réévaluée en fonction des besoins du patient) (78).

b) **Les traitements antidépresseurs**

Le choix du traitement antidépresseur doit être celui du mieux toléré, du moins toxique en cas de surdosage et du plus efficace pour le patient.

Il existe 5 classes de traitements antidépresseurs :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) font partie des traitements de première intention de l'épisode dépressif caractérisé, d'intensité modérée ou sévère compte tenu de leur bonne tolérance.

On retrouve le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fuvoxamine, la paroxétine et la sertraline. Il est important de noter qu'à l'exception du citalopram et de l'escitalopram, les ISRS inhibent le cytochrome P450 (et plus particulièrement la fluvoxamine, la paroxétine et la fluoxétine) justifiant d'être vigilant en cas de polymédication.

L'effet antidépresseur apparaît au bout de 2 à 4 semaines et la durée de traitement est généralement de 6 mois.

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) :

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) font également partie des traitements de première intention de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère. On retrouve la duloxétine, le milnacipran et la venlafaxine.

La venlafaxine, grâce à son AMM, peut également être prescrite en cas de trouble dépressif majeur chronique.

Lors de la prescription de duloxétine, il est approprié de surveiller la fonction hépatique.

L'effet antidépresseur apparaît au bout de 2 à 4 semaines et la durée de traitement est généralement de 6 mois.

- Les imipraminiques ou tricycliques :

Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) font partie des traitements de seconde intention en raison de leur risque de toxicité cardiovasculaire. Ils sont généralement utilisés en cas d'échec des traitements de première intention.

On retrouve dans cette classe l'amitriptyline, l'amoxapine, la clomipramine, la dosulépine, la doxépine et l'imipramine. Les effets indésirables majeurs sont de type cholinergiques (caractérisés par une rétention urinaire et une sécheresse buccale) et de type cardiaques avec le risque d'apparition de troubles du rythme. Lors de la prescription d'antidépresseurs tricycliques, il est approprié de réaliser un électrocardiogramme (ECG) au préalable.

Il est important de noter que les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués chez le patient atteint de glaucome à angle fermé, d'obstacle prostatique ou ayant récemment subi un infarctus du myocarde.

L'association antidépresseurs tricycliques et IMAO non sélectifs et sélectifs est également contre indiquée.

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), sélectifs ou non de la MAO-A :

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) regroupent les IMAO sélectifs de type A avec le moclobémide et les IMAO non sélectifs avec l'iproniazide.

Grace à leur AMM, ils sont utilisés en cas d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés.

Ils ne sont prescrits qu'en cas d'échec des autres thérapeutiques et en dernier recours suite à leurs risques d'interactions médicamenteuses et de problèmes de tolérance.

- Les « autres antidépresseurs » :

La classe des « autres antidépresseurs » regroupe des molécules ayant des mécanismes d'action différents des molécules citées précédemment. Toutes ces molécules ne sont pas recommandées pour les mêmes niveaux d'indication dans la prise en charge des troubles dépressifs.

Au même niveau que les ISRS et les IRSNA, la miansérine et la mirtazapine sont utilisées en première intention lors d'un épisode dépressif modéré à sévère.

La tianeptine est utilisée en troisième intention de par son risque de développement de dépendance et d'abus.

La vortioxétine est considérée, par l'HAS, comme une alternative au traitement du fait du peu de recul sur ce traitement. L'efficacité de ce traitement a été prouvée (délai d'action de 8 semaines maximum) face à un placebo mais son efficacité comparée à celle des antidépresseurs ISRS et IRSNA n'a pas encore été démontrée (80).

Avant la mise en place du traitement, le prescripteur doit informer le patient sur le délai d'action des traitements (généralement de 2 à 4 semaines), sur le délai nécessaire à l'obtention d'une rémission qui peut parfois être long (plusieurs mois) et sur les possibles effets indésirables communs aux antidépresseurs en début de traitement (troubles digestifs, troubles du sommeil, etc.).

Il doit également insister sur l'importance de l'observance du traitement et alerter le patient sur la prise d'anxiolytiques qui n'est pas nécessairement recommandée avec la prise d'antidépresseurs.

Si le patient traverse des difficultés, il doit absolument en faire part à un professionnel de santé.

c) Schéma récapitulatif de la prise en charge des troubles dépressifs

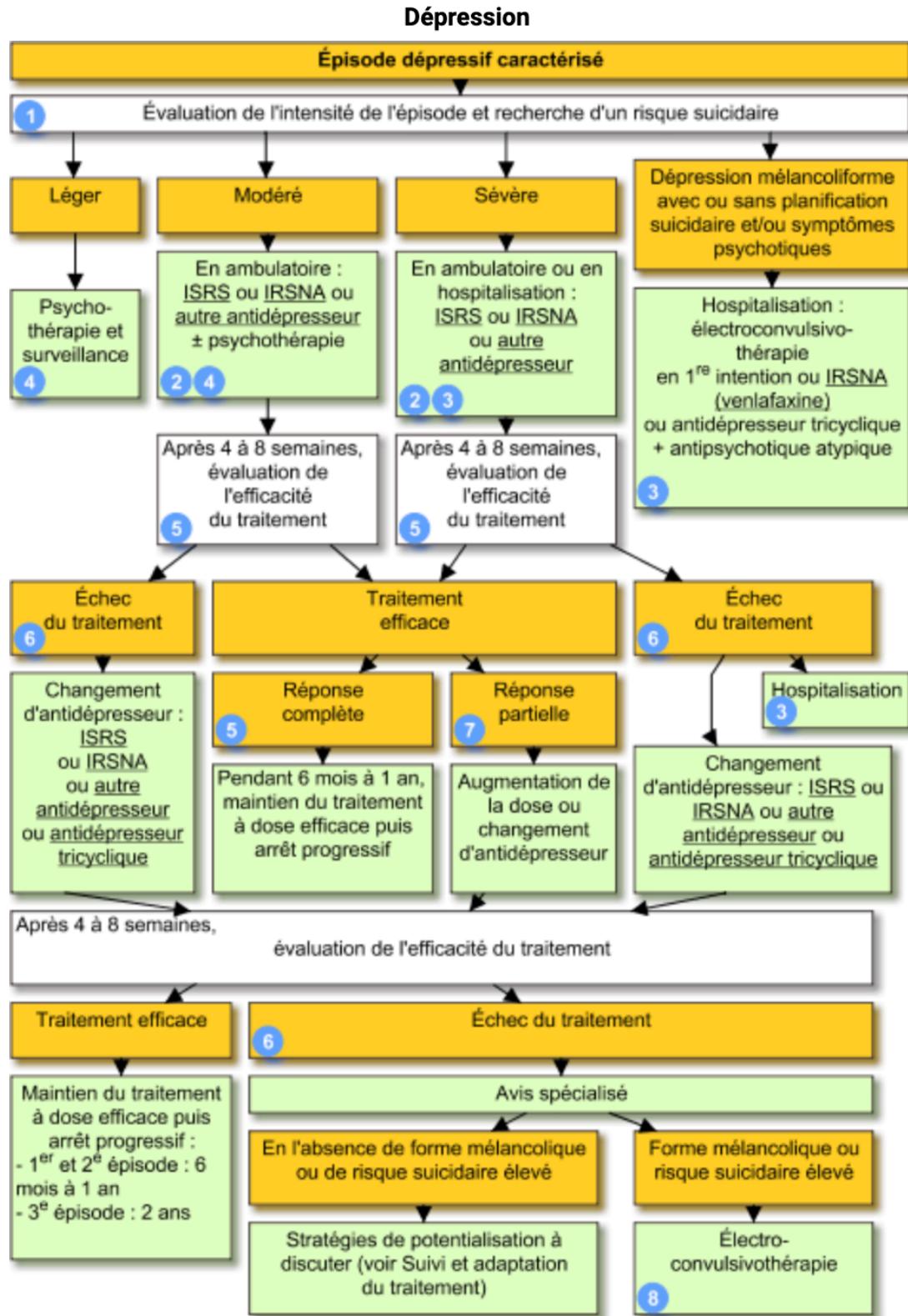


Figure 13 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression (80)

3.2. Microbiote : Actions et modulations sur la dépression

La dépression est devenue la cause principale d'invalidité dans le monde et dépassera, en 2030, selon une étude, les maladies cardiaques en termes de mortalité (81).

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'axe microbiote-intestin-cerveau est un système de communication complexe qui utilise les systèmes endocriniens, immunitaires et les neurotransmetteurs pour fonctionner. Une perturbation de ce système ainsi qu'une dysbiose ont été étudiées chez des patients atteints de dépression.

Dans cette partie nous étudierons la relation entre le microbiote et la dépression.

3.2.1. Augmentation de la perméabilité intestinale

Il a été démontré qu'une mauvaise alimentation, le manque de sommeil, les traitements antibiotiques à larges spectres à répétition et le sport intensif étaient des facteurs de risques d'augmentation de la perméabilité intestinale (82).

En outre, le stress est un facteur de risque majeur d'altération de la barrière intestinale. Durant une période de stress intense on retrouve ainsi une augmentation de la libération d'acétylcholine au niveau des synapses des neurones cholinergiques et de glucocorticoïdes par l'axe HPA. L'acétylcholine et les glucocorticoïdes permettent de relâcher les jonctions serrées de la barrière intestinale et augmente ainsi sa perméabilité (83)(84).

De surcroit, lors d'une période de stress, les nerfs rachidiens sympathiques (ou nerfs spinaux) libèrent de la noradrénaline au niveau de l'intestin. Cela a pour conséquence, une augmentation de la croissance et de la virulence de certaines bactéries comme *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter* au niveau du système digestif (85).

Cette augmentation de la perméabilité de la barrière entraîne une augmentation de la pénétration de bactéries pathogènes dans le système intestinal et la libération de leurs toxines comme par exemple les LPS (endotoxines présentes dans la membrane externe des bactéries gram négatifs).

Lors d'une étude, l'administration de LPS a provoqué, chez des hommes en bonne santé, un phénomène de dépression, dose dépendante, ainsi qu'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires.

Le phénomène de dépression n'a été que transitoire chez ces patients en bonne santé grâce à la capacité d'adaptation du système immunitaire sain et de la régulation par l'axe HPA (86).

Toutefois, un stress chronique altère ce retour à la normale en provoquant une inflammation chronique ainsi qu'une dysrégulation de l'axe HPA aggravant de fait l'altération de la barrière intestinale mise en cause dans la dépression (87).

Dans une autre étude, des chercheurs ont remarqué que les patients atteints de troubles dépressifs majeurs présentaient régulièrement une altération de la barrière intestinale et des anticorps dirigés contre les LPS élevés (88).

3.2.2. Inflammation chronique

Quand la barrière intestinale est altérée, l'inflammation chronique créée lors de la dépression rend le système immunitaire insensible au signal inhibiteur des glucocorticoïdes (89).

Le relargage massif de cytokines pro-inflammatoires perturbe l'axe HPA et diminue les taux sériques de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline au niveau central en favorisant leur réabsorption et en diminuant les cofacteurs nécessaires à leur synthèse (90).

Lors d'une étude précédente, Miller et son équipe avaient remarqué que l'administration de cytokines induisait systématiquement des déséquilibres des neurotransmetteurs dans le cerveau, ce qui entraînait des changements de comportement qui rappelaient la dépression chez les animaux et les humains (91).

Plus généralement, des études avaient démontré des niveaux de cytokines pro-inflammatoires plus élevés chez les personnes atteintes de dépression que chez les sujets sains (92).

3.2.3. Hyperactivité de l'axe HPA

La dysbiose peut aussi être causée par une hyper activation de l'axe HPA (93).

Dans une étude, il a été détecté, chez plus de 70% des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs, des concentrations basales supérieures en cortisol par rapport à la population générale. Un taux élevé de cortisol est un signe d'hyper activation de l'axe HPA (94).

3.2.4. Modification du profil du microbiote

Un intestin inflammatoire, induit par la dépression, altère la composition du microbiote.

Sur modèle murin, un stress chronique réalisé en privant les souris de sommeil et en les mettant en contact 2h par jour avec des souris agressives pendant une semaine a réduit l'abondance de certaines

bactéries comme *Coprococcus*, *Pseudobutyryvibrio* et *Dorea* et a augmenté le développement d'espèces comme *Clostridium* (95).

Dans une autre étude, des souris soumises à une anxiété et une dépression chronique souffraient aussi d'une modification de leur microbiote. En effet, on retrouvait une augmentation des bactéries pro-inflammatoires, telles que *Helicobacter* et *Streptococcus* et une diminution des bactéries productrices de butyrate, telles que les espèces *Roseburia* et *Lachnospiracées* (96).

L'altération du microbiote accentue quant à elle l'inflammation digestive, la perméabilité intestinale et la production de cytokines pro-inflammatoires (97).

Bien que le mécanisme sous-jacent, qui rend certaines bactéries plus sensibles à l'inflammation, ne soit pas encore élucidé, il semblerait que l'inflammation perturbe la β -oxydation des cellules épithéliales intestinales. Cela entraînerait par conséquent une augmentation de la teneur en oxygène dans la lumière du tube digestif. Cette modification de teneur en oxygène favoriserait le développement de bactéries anaérobies facultatifs pathogènes et inflammatoires, telles que *E. coli*.

Il convient de noter que la croissance de bactéries anaérobies facultatifs se fait au détriment de bactéries appartenant aux phylum des *Bacteroidetes* et *Firmicutes* (98), déséquilibrant d'autant plus le microbiote.

3.2.5. Déséquilibre des neurotransmetteurs

L'altération de la composition du microbiote intestinal peut également se traduire par un déséquilibre des neurotransmetteurs.

Sur le plan physiopathologique, on retrouve, chez les patients atteints de dépression, un profil de neurotransmetteurs modifié avec une altération des niveaux de GABA, sérotonine, dopamine et noradrénaline. De ce fait, les antidépresseurs ont pour but de restaurer les niveaux synaptiques de ces neurotransmetteurs (99).

Chez les souris GF, dépourvues de microbiote, il a été relevé une altération des niveaux de neurotransmetteurs dans le cerveau, contrairement aux souris standards (100).

En outre, on peut noter qu'un déséquilibre des neurotransmetteurs peut avoir des conséquences sur le système nerveux entérique.

Cette perturbation peut entraîner des modifications du temps de transit (diarrhée, constipation) pouvant affecter la taille et la diversité du microbiote (101).

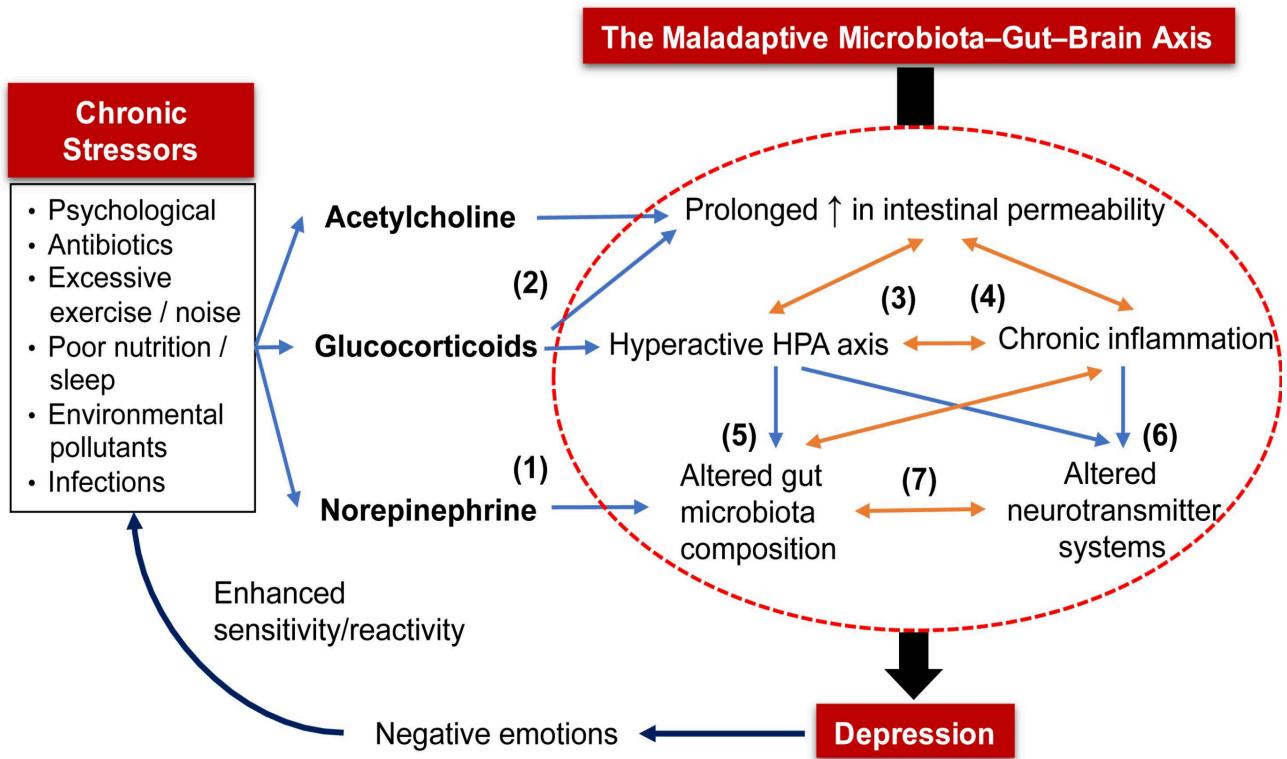


Figure 14 : Perturbation de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans le développement de la dépression (87)

En synthèse, la dépression induit une série de réactions parallèles impactant négativement l'ensemble de l'axe microbiote-intestin-cerveau. L'exposition chronique à des facteurs de stress déclenche la libération prolongée (1) de noradrénaline qui modifie la composition du microbiote intestinal en l'enrichissant en bactéries pathogènes.

La libération (2) d'acétylcholine et de glucocorticoïdes augmente la perméabilité de la barrière intestinale.

Cette perméabilité intestinale accrue permet aux bactéries et à leurs toxines de pénétrer dans la circulation systémique, déclenchant des réponses de stress de l'axe HPA et du système immunitaire qui, lorsqu'elles sont excessives, (3) entraînent une inflammation chronique et une hyperactivité de l'axe HPA, (4) aggravant la perméabilité intestinale, (5) modifiant la composition du microbiote intestinal et (6) perturbant les systèmes de neurotransmetteurs.

L'altération du microbiote intestinal entraîne également une inflammation de l'intestin et (7) un changement dans la production de molécules bioactives qui régulent les systèmes de neurotransmetteurs de l'hôte et les fonctions motrices de l'intestin.

Ces cinq facteurs (dans le cercle) qui décrivent un axe microbiote-intestin-cerveau perturbé sont souvent détectés chez les patients atteints de troubles dépressifs majeurs.

Enfin, les émotions négatives constantes, affichées par les patients déprimés déclenchent une réaction ou une sensibilité plus forte à divers facteurs de stress. Ainsi, les patients atteints de TDM perçoivent le stress comme plus menaçant et plus difficile à gérer que les individus en bonne santé.

Tout cela s'inscrit finalement dans une sorte de cercle vicieux où le patient déprimé et plus sensible au stress va aggraver sa dépression en modifiant la composition de son microbiote et la perméabilité intestinale. L'intérêt de mieux tenir compte ou d'intégrer le microbiote dans la logique de prise en charge est alors primordiale.

4. Parkinson et microbiote

4.1. Parkinson généralités

4.1.1. Définition

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative chronique idiopathique. Son évolution est chronique, marquée par une progression du handicap.

Après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative en France et sa prévalence moyenne est estimée à 827,5 pour 100 000 habitants (102).

4.1.2. Physiopathologie

À l'heure actuelle, l'étiologie de la maladie de Parkinson n'est pas connue.

Il semblerait que le développement de la maladie de Parkinson soit d'origine multifactorielle, alliant des facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux.

Lorsque la maladie se déclare avant l'âge de 50 ans, les patients sont généralement questionnés sur leurs antécédents familiaux car il a été identifié des gènes associés au développement de la maladie. Cependant, 15% des patients atteint de la maladie de Parkinson ont des antécédents familiaux. Parmi ces patients, seulement 5 à 10% ont des mutations génétiques identifiées.

La forme majoritaire est donc la forme sporadique.

Parmi les facteurs environnementaux à rechercher systématiquement, on retrouve une exposition prolongée aux métaux lourds, aux solvants organiques, aux pesticides organochlorés et à la consommation prolongée d'eau de puits.

La maladie de Parkinson est caractérisée par une dégénérescence neuronale via un mécanisme d'apoptose

Elle altère le système dopaminergique de la voie nigro-striée. Cette altération est la cause des symptômes tels que le tremblement au repos, la bradykinésie ou l'akinésie, la rigidité musculaire et l'instabilité posturale qui peuvent être atténués par une substitution dopaminergique.

Elle altère également les systèmes cholinergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques, à l'origine des symptômes de dopa-résistance, et qui peut expliquer la fluctuation des symptômes chez un même patient ou d'un patient à un autre (102).

4.1.3. Clinique

Cliniquement, les symptômes sont variables et d'apparition lente.

Les symptômes moteurs débutent généralement de manière unilatérale et deviennent progressivement bilatéraux quand la maladie progresse. On retrouve principalement, en symptômes moteurs, une akinésie qui est une difficulté pour initier un mouvement, une bradykinésie qui se présente par des mouvements lents ou une hypokinésie qui est une diminution des mouvements.

Les symptômes moteurs, qui peuvent cliniquement se retrouver chez certains patients, sont aussi une diminution des expressions du visage, des clignements inhabituels des yeux et un balancement lent des bras. Les mouvements précis deviennent de plus en plus difficiles (peinture, écriture, etc.).

Les patients peuvent ressentir une rigidité des membres avec signe de la roue dentée (symptôme neurologique extrapyramidal qui se caractérise par une résistance cédant par à-coups lors de l'extension d'un membre), ce qui peut aiguiller le médecin dans son diagnostic. Cette rigidité musculaire peut se répercuter sur la marche qui devient plus lente et hésitante.

Les symptômes moteurs comprennent également un tremblement au repos qui cesse lors de l'initiation d'un mouvement volontaire et qui est souvent absent dans les premiers temps de la maladie.

Chez les sujets jeunes (moins de 40 ans), on retrouve parfois une dystonie de la main ou du pied, alors que, chez les sujets âgés l'instabilité posturale est plus répandue.

Les symptômes non moteurs peuvent parfois précéder les symptômes moteurs ou les accompagner. Parmi les symptômes non moteurs, on retrouve occasionnellement une perte d'envie ou apathie, des signes d'anxiétés qui peuvent conduire à un syndrome dépressif majeur, des douleurs variées (paresthésies musculaires, articulaires), des troubles du sommeil marqués par une agitation nocturne

et la présence de cauchemars, des troubles digestifs (constipation, diarrhée), une perte de poids et une fatigue chronique (102).

Les symptômes évoluent chronologiquement selon 4 phases.

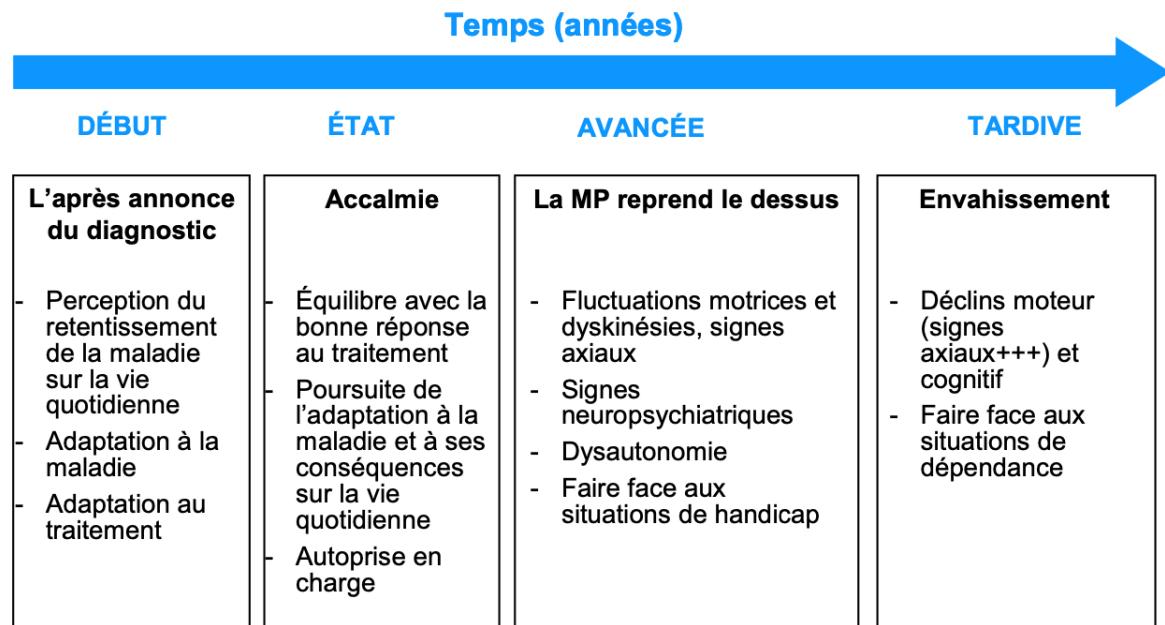


Figure 15 : Évolution progressive des symptômes et du retentissement personnel de la maladie de Parkinson. La durée des 4 phases peut être différente d'un patient à l'autre (102)

4.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est difficile particulièrement en début de maladie quand les symptômes sont légers. Le diagnostic est essentiellement clinique et repose principalement sur le principe d'une amélioration des symptômes par substitution dopaminergique.

Le neurologue pourra également pratiquer un test à la L-Dopa qui consiste à évaluer la réponse clinique à l'administration de L-dopa 30 à 45 minutes après la prise.

Cependant, au début de maladie, les symptômes sont subtils et la réponse au traitement n'est pas toujours flagrante. La substitution dopaminergique n'est donc pas recommandée.

Dans certains cas, comme lors d'une forme précoce avant l'âge de 40 ans ou pour des formes atypiques, il est recommandé de pratiquer une imagerie cérébrale (IRM).

De surcroit, lorsque le diagnostic est difficile, le neurologue peut pratiquer une scintigraphie (DAT-scan) qui confirmera la maladie de Parkinson par la présence d'une dénervation dopaminergique.

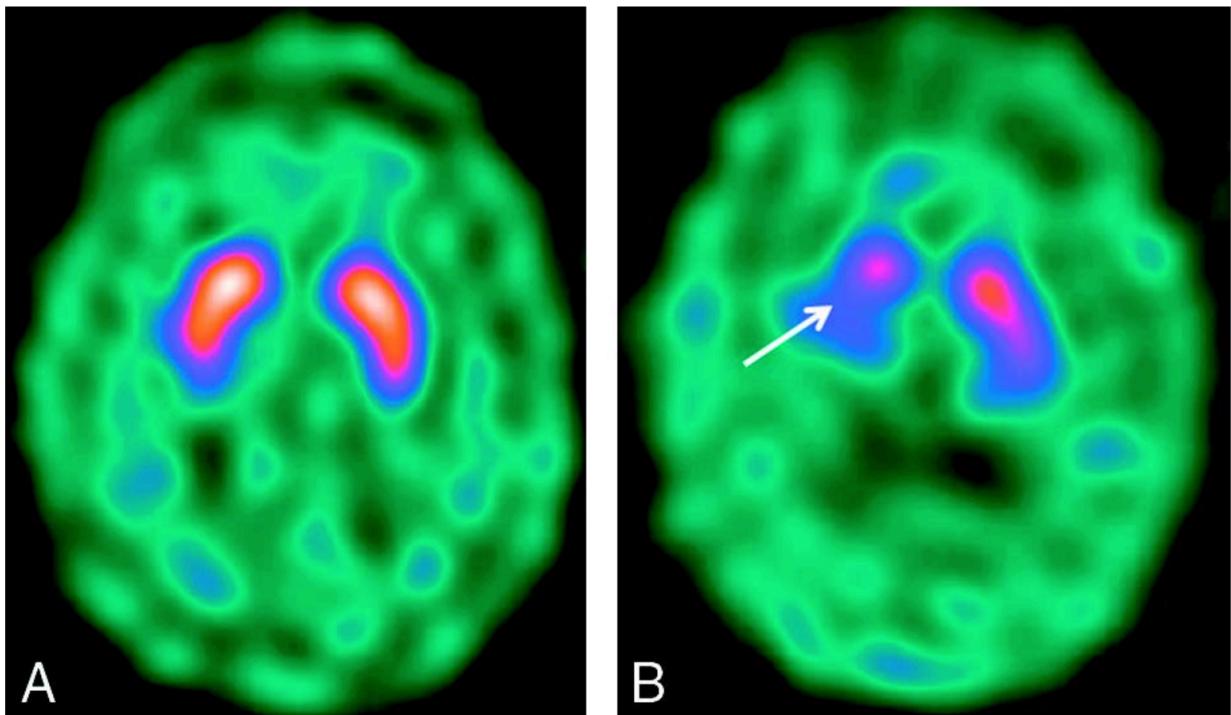


Figure 16 : Scintigraphie cérébrale par DaTSCAN (103)

A : Fixation dopaminergique nigro-striatale normale.

B : Dénervation dopaminergique nigro-striatale avec hypofixation bilatérale prédominant à droite (flèche) du DaT dans la maladie de Parkinson

Devant un syndrome parkinsonien et avant de poser le diagnostic de la maladie de Parkinson, il est important d'exclure une étiologie médicamenteuse.

En effet, certaines classes de médicaments peuvent être la cause d'un syndrome pseudo parkinsonien comme certains neuroleptiques (phénothiazine, butyrophénone) ou comme le métoclopramide qui est apparenté aux neuroleptiques. Il s'agit d'un antagoniste dopaminergique qui, lorsqu'il est administré à fortes doses, peut être responsable de symptômes similaires à ceux de la maladie de Parkinson. Les syndromes parkinsoniens iatrogènes cessent lors de l'arrêt du traitement (102).

4.1.5. Prise en charge

a) Bilan initial

Pour confirmer le diagnostic et instaurer ou non un traitement médicamenteux, l'avis doit être fait par un neurologue. Les renouvellements pourront être réalisés par le médecin généraliste.

Le neurologue doit s'assurer de la compréhension et de l'adhésion du patient ainsi que l'implication de l'entourage dans la prise en charge du patient. Lors de l'initiation du traitement, le neurologue peut

utiliser une échelle d'évaluation afin d'étayer son diagnostic et adapter au mieux le traitement. L'échelle la plus utilisée est la « *Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ».

Avant l'âge de 65 ans, le patient est considéré comme jeune, et en fonction de l'intensité des symptômes, l'instauration d'un traitement n'est pas systématique.

Au contraire, il est fortement recommandé de retarder le plus possible la dopathérapie si le patient ne présente pas d'altérations cognitives ni de troubles de la marche.

Lors du diagnostic de la maladie, le neurologue évalue lors d'un bilan approfondi :

- La nécessité d'une prise en charge par un kinésithérapeute ;
- La nécessité d'une prise en charge par un orthophoniste ;
- La présence de troubles psychologiques ou troubles de la cognition : anxiété, dépression, apathie, psychose, hallucination, troubles du sommeil, asthénie, somnolences diurnes ;La présence de douleurs, crampes, courbatures, fourmillements ;
- La présence de troubles urinaires ou digestifs ;
- La présence de difficultés rencontrées au quotidien : troubles de la déglutition ou de la mastication, troubles de l'élocution, hyper salivation, troubles de l'habillage, des tâches domestiques, de l'écriture ou de la marche (« *freezing* »).

Il pratique ensuite un examen moteur qu'il réitère à chaque consultation : évaluation de la marche, des tremblements, de la posture, des expressions faciales, de la rigidité, des mouvements des mains (pronation et supination), des doigts et des orteils, de la stabilité posturale, etc.

Cette évaluation sert de base pour le suivi du patient.

Le neurologue peut orienter le patient vers de nombreuses associations de patients, telles que France Parkinson ou Réseau Parkinson (104).

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est d'améliorer la qualité de vie du patient en atténuant ses symptômes moteurs, et de prendre en charge ses éventuels symptômes concomitants tels que la dépression, les troubles digestifs, des troubles de l'humeur ou de la cognition.

La prise en charge thérapeutique multidisciplinaire a pour objectif d'améliorer le vécu de la maladie pour le patient tout en prévenant les complications liées au traitement et à la maladie elle-même (105).

b) Traitements médicamenteux

L'objectif des traitements dopaminergiques est d'augmenter la concentration en dopamine au niveau central, déficitaire dans le cadre de la maladie de Parkinson.

- L-Dopa :

La L-Dopa est un précurseur de la dopamine qui a la capacité de traverser la barrière-hémato-encéphalique et de se transformer, ensuite, en dopamine au niveau central.

Les formes galéniques de L-Dopa sont associées à des inhibiteurs de la dopa décarboxylase qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE), et qui permettent d'augmenter sa biodisponibilité au niveau central et de limiter sa dégradation au niveau périphérique.

Les inhibiteurs de la dopa décarboxylase utilisés sont le bensérazide et la carbidopa.

Le traitement par L-dopa est le traitement de référence dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, cependant son utilisation est retardée au maximum.

L'instauration du traitement est réalisée à l'aide d'une posologie croissante jusqu'à la dose suffisante efficace et ayant une bonne tolérance pour le patient. Il est possible de fractionner les doses et d'utiliser différentes formes galéniques (libération immédiate ou prolongée) afin d'optimiser le traitement et d'assurer son efficacité continue.

Les effets indésirables majeurs du traitement par L-Dopa sont des troubles digestifs (nausées, vomissements), de l'hypotension, de la somnolence et des hallucinations, surtout en début de traitement et qui nécessitent une diminution du dosage. Étant donné la composante dopaminergique du traitement par L-Dopa, il est possible que le patient présente des troubles du comportement (hypersexualité, addictions aux jeux, etc.).

Les différents interlocuteurs devront donc être vigilants à un changement de comportement et le signaler au médecin qui pourra réévaluer le traitement.

L'arrêt brutal du traitement est contre-indiqué et pourra exposer le patient à un risque de développement d'un syndrome malin des neuroleptiques pouvant être fatal.

- Les agonistes dopaminergiques :

Les agonistes dopaminergiques activent les récepteurs à la dopamine. Ils sont moins puissants que la L-Dopa mais présentent moins de risques de complications sévères.

Ils sont indiqués en première intention chez le sujet jeune, associés ou non à la L-Dopa. Ils traversent aisément la BHE grâce à leur profil lipophile et possèdent une demi-vie supérieure à celle de la L-Dopa.

L'efficacité est la même en fonction des différentes spécialités d'agonistes dopaminergiques.

Les effets indésirables communs à tous les agonistes dopaminergiques sont proches de ceux présents lors de la prise de L-Dopa.

On retrouve principalement des troubles digestifs (nausées, vomissements), des troubles psychiatriques (hallucination, psychose, délire) et des troubles du sommeil. Comme la L-Dopa, les agonistes dopaminergiques exposent au risque de troubles du comportement et leur arrêt brutal est contre indiqué.

Parmi les agonistes dopaminergiques on retrouve :

- Les dérivés ergotés : Bromocriptine, Lisuride, Pergolide ;

Lors de l'instauration d'un traitement par agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle, il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique car ils présentent un risque de fibrose pulmonaire et rétro péritonéale, ainsi que des valvulopathies cardiaques avec le Pergolide.

- Dérivés non ergotés : Ropinirole, Pramipexole, Piribédil ;
- Agoniste dopaminergique administré par voie transdermique : Rotigotine ;

La Rotigotine améliore les performances motrices mais présente des réactions cutanées au niveau du site d'application. Elle peut être proposée dans la prise en charge précoce de la maladie de Parkinson.

- Agoniste dopaminergique administré par voie sous-cutanée : Apomorphine.

Elle n'est utilisée qu'en cas d'urgence des phases de blocage dit phase « OFF ».

- Les Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (ICOMT) : Entacapone, Tolcapone

Ils inhibent la dégradation de la L-Dopa en périphérie. Cependant, ils entraînent la formation de 3-O-méthylDOPA qui inhibe la pénétration de la L-Dopa au niveau central. Ils doivent toujours être associés à la L-dopa lors du traitement des fluctuations de fin de dose. Ils augmentent la période ON et permettent de diminuer les doses de L-Dopa.

Ils possèdent les mêmes effets indésirables que la L-Dopa, cependant il est nécessaire de surveiller les transaminases lors d'un traitement par Tolcapone compte tenu du risque d'hépatotoxicité rare de ce dernier.

- Inhibiteurs de la MAO-B (IMAO-B) : Sélégiline, Rasagiline

Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase-B (IMAO-B) inhibent de façon sélective et irréversible la mono-amine-oxydase-B qui dégrade la L-Dopa. Ils augmentent le temps de demi-vie de la L-Dopa et possèdent un effet neuroprotecteur grâce à leurs propriétés anti-oxydantes et anti-apoptotiques. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec la L-Dopa.

Leurs effets indésirables sont les mêmes que ceux rencontrés avec la L-Dopa (106).

Il convient de noter que l'efficacité thérapeutique de la L-Dopa diminue progressivement, c'est pourquoi il est important de retarder son introduction si elle n'est pas nécessaire.

Il est important d'optimiser la posologie de la L-Dopa en fractionnant les doses ou en utilisant des formulations galéniques spécifiques (libération retardée ou immédiate) pour éviter les symptômes de fin de doses ou les variations d'efficacité brusques (effet on-off). Les posologies doivent être régulièrement réévaluées et il est possible d'associer la L-Dopa avec un autre traitement dont la classe incombe au neurologue (102).

c) Schéma récapitulatif de la prise en charge de la maladie de Parkinson

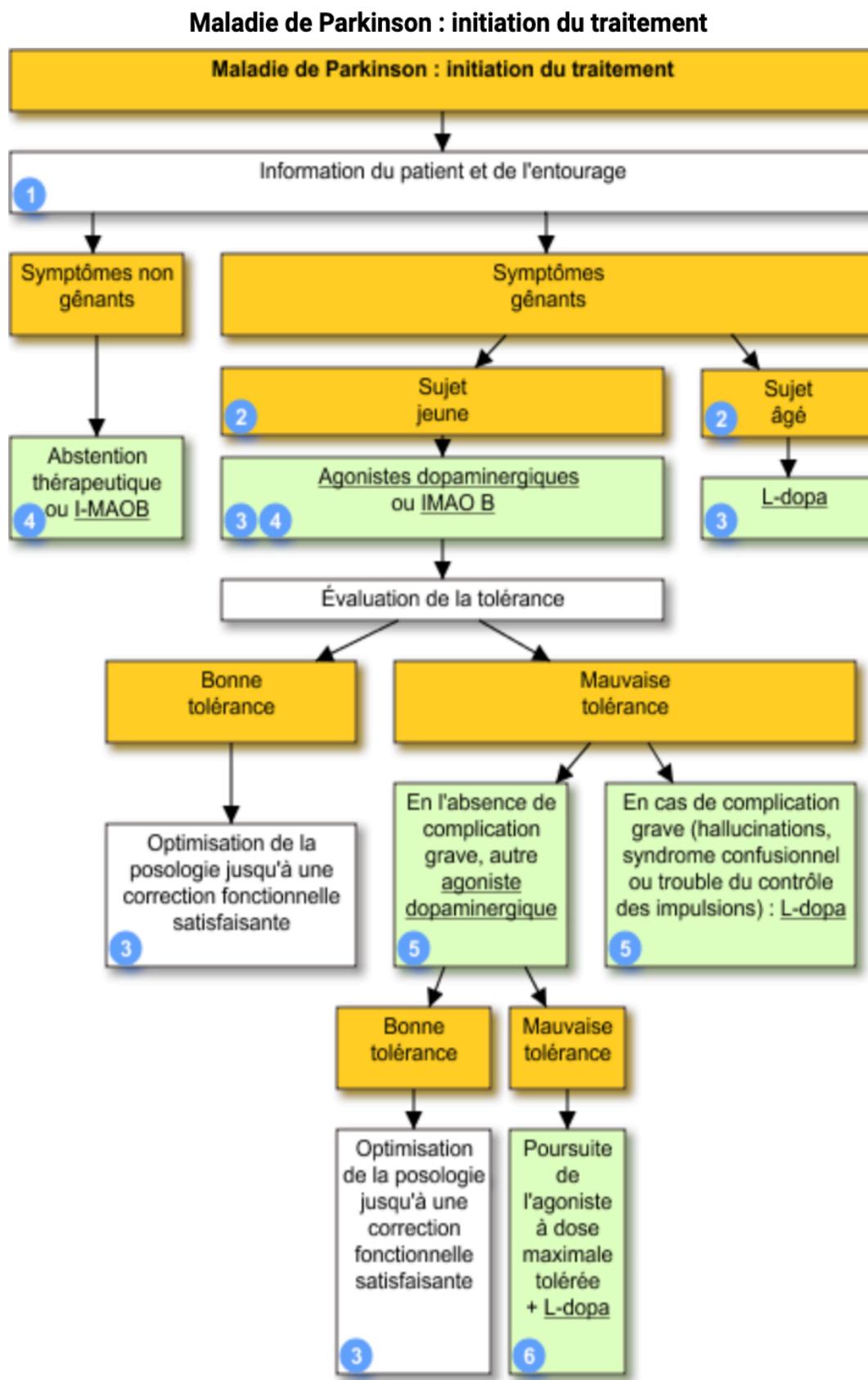


Figure 17 : Arbre décisionnel de l'initiation de traitement de la maladie de Parkinson (105)

4.2. Microbiote : Actions et modulations sur la maladie de Parkinson

Puisqu'une grande partie des cas parkinsoniens sont diagnostiqués lorsqu'une proportion importante des neurones sont déjà endommagés et que la maladie est déjà bien installée, les scientifiques recherchent activement les causes de la maladie afin de développer de nouveaux traitements et de nouveaux moyens de prévention.

Dans cette partie nous étudierons la relation entre le microbiote et la maladie de Parkinson afin d'étudier un possible point de départ digestif de la maladie.

4.2.1. Corps de Lewy

La principale caractéristique de la maladie de Parkinson est la présence d'inclusions neuronales composés d' α -synucléine ou corps de Lewy.

Bien que la cause de la maladie de Parkinson ne soit pas encore élucidée, on retrouve dans le tube digestif de nombreuses toxines qui interagissent avec le SNC par l'intermédiaire du noyau dorsal du nerf vague. Ce noyau semble être le premier site d'expression du corps de Lewy au cours de la maladie (107).

Comme nous l'avons vu précédemment, le système nerveux entérique est responsable du fonctionnement normal de l'intestin et représente un des moyens par lequel les bactéries commensales régulent de nombreuses fonctions physiologiques, notamment la motilité intestinale.

Des changements fonctionnels et structurels dans les tissus gastro-intestinaux, tels que l'accumulation d' α -synucléine dans le système nerveux entérique ont été décrits chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (108).

De plus, plusieurs études ont rapporté la présence de corps de Lewy dans l'œsophage et dans le côlon, indiquant que le tractus gastro-intestinal est impliqué d'une manière ou d'une autre dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson (109).

4.2.2. Troubles digestifs

Une majorité des patients parkinsoniens souffre de symptômes gastro-intestinaux (constipations, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, etc.), qui sont parmi les symptômes non moteurs les plus invalidants de cette pathologie.

La constipation est le deuxième symptôme non-moteur le plus courant dans la maladie de Parkinson puisqu'il touche plus de 50% des patients (110).

Certains auteurs ont d'ailleurs proposé que la maladie de Parkinson puisse avoir pour origine une infection du tube digestif , en se basant sur l'existence d'une corrélation positive entre le risque de développer cette maladie et l'infection chronique à *Helicobacter pylori* (111).

Cependant, les données actuelles ne permettent pas de savoir si les lésions inflammatoires intestinales provoquées par l'infection bactérienne sont la première étape de la pathologie ou si les troubles gastro-intestinaux associés à la maladie de Parkinson favorisent l'infection par *Helicobacter pylori*. Il s'agirait alors d'une complication de la maladie plutôt qu'un facteur de risque

4.2.3. Dysbiose

La piste d'une dysbiose du microbiote intestinal a été étudiée par de nombreuses recherches.

Des chercheurs finlandais ont démontré qu'il existait une différence entre la flore fécale des patients atteints de la maladie de Parkinson et la flore fécale des sujets sains. Cette étude révèle en particulier une moindre abondance de *Prevotellaceae* chez les patients parkinsoniens.

La même équipe a constaté que l'abondance des *Enterobacteriaceae* était positivement corrélée à la gravité des problèmes d'équilibre des patients et des difficultés à marcher (112).

Une équipe américaine a confirmé l'existence d'une dysbiose du microbiote fécal et a montré une dysbiose du microbiote associé à la muqueuse du côlon sigmoïde.

L'équipe a constaté que, par rapport aux patients atteints de la maladie de Parkinson, il y avait plus de bactéries productrices de butyrate chez les témoins sains. Ces bactéries produisant du butyrate sont considérées comme ayant un potentiel « anti-inflammatoire », telles que *Blautia*, *Coprococcus* et *Roseburia*. En parallèle, par rapport à des témoins sains, l'étude a distingué un plus grand nombre de bactéries à potentiel « pro-inflammatoire » telles que des protéobactéries du genre *Ralstonia* chez les patients parkinsoniens.

Toutefois, ces résultats sont encore trop préliminaires pour conclure sur le statut de la dysbiose en tant que cause ou comorbidité de la maladie de Parkinson (113).

4.2.4. Modification de la perméabilité

Enfin, certains auteurs ont également constaté une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients atteints de la maladie de Parkinson lors de l'utilisation du test urinaire.

Cela pourrait entraîner le passage de substances nocives dans la circulation (114).

Pour conclure, la piste d'un point de départ digestif de la maladie reste à explorer. En effet, nous pouvons nous demander si les perturbations du microbiote retrouvés chez les patients parkinsoniens

sont le point de départ de la maladie ou seraient la conséquence d'un défaut de transmission dopaminergique qui aurait des répercussions sur le transit et par conséquent sur la composition de la flore.

5. Alzheimer et microbiote

5.1. Alzheimer généralités

5.1.1. Définition

La maladie d'Alzheimer tient son nom du neurologue et psychiatre allemand Aloïs Alzheimer qui a pour la première fois en 1901 décrit cette pathologie chez une patiente de 51 ans. Lors du décès de la patiente en 1906, Aloïs Alzheimer fit la découverte, lors de l'examen de son cerveau post-mortem, de la présence d'anomalies au niveau des fibrilles, caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui évolue sur une longue période (généralement 20 ans) et provoque la destruction progressive et irréversible des cellules neuronales dans diverses zones du cerveau.

Cette dégradation conduit à une perte progressive de mémoire, du langage et de la reconnaissance d'éléments familiers de la vie quotidienne, suivie d'une dépendance physique et morale évidente, qui conduit au décès.

En France, on estime le nombre de patients touchés par la maladie d'Alzheimer à 860 000 personnes. Ce chiffre est en constante évolution du fait de l'allongement de la durée de vie de la population (115).

5.1.2. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé (entre 60% et 80% des démences chez les personnes âgées).

Il s'agit d'un trouble neurocognitif qui touche deux fois plus les femmes en raison d'une plus longue espérance de vie, bien que ce pourcentage tende à s'atténuer.

Le pourcentage de sujets atteints de la maladie augmente avec l'âge, de 3% chez les sujets de 65 à 74 ans, 17% chez les sujets de 75 à 84 ans, il atteint 32% chez les sujets de plus de 85 ans.

La maladie d'Alzheimer est encore aujourd'hui mal connue et l'étiologie de survenue des symptômes est encore loin d'être élucidée. Cependant, son diagnostic anatomopathologique repose sur deux caractéristiques pathologiques :

- La présence de dépôts extracellulaires de la protéine β -amyloïdes formant des plaques séniles ;
- La présence d'enchevêtements neurofibrillaires intracellulaires ou filaments hélicoïdaux appariés constitués de protéines tau phosphorylées. Cette conformation empêche la stabilisation des microtubules.

Les dépôts β -amyloïdes et les enchevêtements neurofibrillaires peuvent entraîner une perte de synapses et de neurones, induisant une atrophie massive des zones touchées du cerveau. Cette dégradation a, généralement, comme point de départ, le lobe temporal médian du cerveau. Les mécanismes de dégradations ne sont pour le moment pas élucidés (116).

La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer peut être essentiellement expliquée par une altération de la neurotransmission cholinergique et glutamatergique. Ainsi, à l'heure actuelle, la majorité des traitements disponibles visent à limiter les désordres cognitifs et non cognitifs de la maladie d'Alzheimer causés par l'altération de ces transmissions. Cependant, d'autres systèmes de neurotransmetteurs pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie, tels que la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline et le GABA. Ces neuromédiateurs sont physiologiquement impliqués dans les processus cognitifs et leur libération est perturbée lors du processus de démence (117).

Au départ, les signes cliniques sont peu visibles car le cerveau a une forte capacité d'adaptation associée à une plasticité marquée. Le phénomène de compensation permet à la zone endommagée d'être relayée par une autre zone à travers d'autres réseaux de neurones. C'est ce qu'on appelle la réserve cognitive. Plus le cerveau est stimulé par les relations sociales, l'éducation, etc. plus son réseau neuronal est dense et plus la réserve cognitive est importante, ce qui permet de retarder l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Par conséquent, la vitesse de progression de la maladie est variable selon les patients.

La forme sporadique ou dite « non-héréditaire » de la maladie d'Alzheimer représente 99,5% des patients.

Il existe une faible part de patients souffrant de la forme familiale dite « héréditaire », qui apparaît généralement plus précocement que la forme sporadique, avant l'âge de 60 ans et serait causée par la présence anormale de 3 gènes responsables de la maladie. Des études sont en cours afin d'analyser

l'influence de ces gènes qui pourraient être clés dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer (115).

5.1.3. Clinique

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des signes et des symptômes de démence. En médecine, le terme démence est décrit comme une diminution progressive et irréversible des facultés mentales.

Le premier et le plus courant symptôme de la maladie est la perte de mémoire à court terme. Généralement, au début de la maladie, les patients ont tendance à poser des questions répétitives, à perdre souvent des objets ou oublier des rendez-vous. Ces symptômes peuvent être révélés par les proches ou par le patient lui-même.

D'autres déficits cognitifs peuvent apparaître et affecter diverses fonctions.

Au détour de la maladie, le patient présente une diminution de son raisonnement, des difficultés à accomplir des tâches complexes et une altération de jugement. Il peut parfois ressentir une profonde anxiété et tristesse, voire même un sentiment de persécution.

Au fur et à mesure, les patients peuvent devenir incapables de gérer leurs comptes bancaires ou prendre de mauvaise décision financière.

Des troubles du langage peuvent apparaître se traduisant par des difficultés à penser et à utiliser des mots courants dans une conversation habituelle, faire des erreurs de langage et/ou d'écriture.

Le patient peut souffrir de dysfonctionnement visuo-spatial qui se manifeste par une incapacité à reconnaître des visages, des lieux ou des objets du quotidien. La compétence visuo-spatiale représente tous les processus cérébraux nécessaires afin que l'espace et l'environnement puissent être analysés, compris et représentés en deux ou trois dimensions.

La déambulation, l'agitation, les cris et la colère sont des troubles du comportement fréquemment retrouvés chez les patients atteints de la maladie.

L'évolution de la maladie est progressive, marquée par l'alternance de périodes de crises avec une progression de la maladie importante et de périodes d'accalmie durant lesquelles la maladie est stable (116).

5.1.4. Diagnostic

Face à un patient âgé présentant des pertes de mémoires évoluant depuis plusieurs mois ou années, le médecin généraliste peut orienter son patient vers un professionnel neurologue ou gériatre afin d'établir le diagnostic. Il est recommandé au patient d'être accompagné par un proche ou un aidant durant les consultations.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est semblable à celui des autres démences du sujet âgé même si le diagnostic définitif de la maladie d'Alzheimer ne peut être fait que post-mortem lors de l'évaluation histologique du tissu cérébral qui est en pratique peu réalisé.

Le praticien pratique un examen clinique et biologique complet ainsi qu'un examen de l'état mental à l'aide de tests psychométriques tels que le MMSE.

Un bilan de neuro-imagerie peut être réalisé de type scanner ou IRM afin d'évaluer l'état du cerveau et d'éliminer d'autres causes possibles de démence pouvant être causée par une tumeur, un hématome cérébral ou par des séquelles d'AVC.

Généralement les critères cliniques permettent d'établir le diagnostic avec une précision de 85% et d'éliminer les autres causes de démence (118).

Traditionnellement, on retrouve parmi les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer :

- Des troubles cognitifs clairement établis et évalués à l'aide de critères médicalement codifiés ;
- Une absence de lésions cérébrales ou de séquelles à l'imagerie, ou la présence d'atrophie hippocampique ;
- L'élimination de diagnostics différentiels à l'aide de bilan biologique plasmatique ;
- Un dosage de biomarqueurs de la maladie dans le liquide cérébrospinal : présence d'un taux élevé de protéines tau et baisse des protéines β -amyloïdes 42 causée par leur séquestration dans les plaques séniles.

En pratique courante, un examen clinique, une imagerie cérébrale et un bilan biologique suffisent à obtenir un diagnostic.

Le dosage des biomarqueurs est très peu réalisé (119).

5.1.5. Prise en charge

a) Prise en charge non médicamenteuse

La mise en place d'un accompagnement pluridisciplinaire est primordiale dans la maladie d'Alzheimer afin d'assurer la sécurité et la stimulation cognitive du patient.

Le patient peut bénéficier d'aide à domicile, de psychothérapie, de séances de stimulation cognitive, de séances de kinésithérapie ou d'orthophonie.

En cas de perte importante des fonctions cognitives, il existe des centres d'accueil de jour médicalisés ou des maisons de retraites spécialisées.

Le soutien des aidants est primordial du fait de leur importante implication dans la maladie de leurs proches. Pour cela, une aide financière et psychologique peut être mise en place. En complément, l'orientation vers des associations de patients et aidants peut être nécessaire telles que « France Alzheimer » ou « Assistance Alzheimer ».

L'objectif de la prise en charge non médicamenteuse est de maintenir le niveau de vie du patient, en évitant le retrait social et la dégradation cognitive, tout en accompagnant les familles (119).

b) **Prise en charge médicamenteuse**

- Les inhibiteurs de l'acétylcholinesterase :

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase permettent d'améliorer de manière minime les fonctions cognitives et le maintien de la mémoire des patients.

Leur but est d'augmenter l'acétylcholine dans la fente synaptique. Ils sont prescrits lors des formes légères à modérément sévères.

Le Donépézil est utilisé en première intention à travers une posologie unique par jour. Il est généralement bien toléré et présente moins de risque que la Galantamine et la Rivastigmine.

La Rivastigmine peut être utilisée par voie orale ou par voie transdermique.

Les effets indésirables majeurs des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont des troubles digestifs en début de traitements, des effets centraux tels que des vertiges, des céphalées, une asthénie et une augmentation des sécrétions (lacrymales, gastriques, cutanées et bronchiques).

Il est nécessaire de surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un ECG du fait du risque de bradycardie et de troubles du rythme associé à l'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Une vigilance accrue doit être faite avec l'association de médicaments en vente libre comme par exemple l'ibuprofène qui n'est pas recommandée.

- Les antagonistes des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) :

La Mémantine, dérivée de l'Amantadine, permet de diminuer la libération de glutamate et par conséquent l'excito-toxicité neuronale.

Elle permet d'améliorer de manière minime les fonctions cognitives des patients. Elle est utilisée lors des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer.

Les effets indésirables majeurs des antagonistes des récepteurs NMDA sont des troubles digestifs associés à des troubles neuropsychiques tels que des céphalées, des vertiges, des somnolences.

Une attention particulière doit être faite chez les patients hypertendus car la Mémantine peut augmenter la tension artérielle (102).

Suite à une récente évaluation défavorable du rapport bénéfices/risques, la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que l'efficacité de ces traitements purement symptomatiques était trop modeste pour bénéficier du remboursement par la sécurité sociale.

La HAS a donc, le 1^{er} août 2018, supprimé de sa liste des médicaments remboursables toutes les spécialités ayant l'AMM dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

A l'heure actuelle, le traitement de la maladie d'Alzheimer n'est qu'un traitement symptomatique mais les essais cliniques en cours espèrent pouvoir arrêter au plus tôt la cascade biologique qui conduit à la mort cellulaire (119).

5.2. Microbiote : Actions et modulations sur la maladie d'Alzheimer

De nombreux facteurs environnementaux et certains facteurs génétiques ont été identifiés dans le développement de la maladie d'Alzheimer tels que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, la sédentarité ou encore le régime alimentaire. Les lésions cérébrales accompagnant l'accumulation des plaques amyloïdes et la dégénérescence neuronale associée sont de plus bien connues. Cependant, les causes de la maladie ne sont pas clairement élucidées. Par conséquent, le microbiote intestinal peut constituer une nouvelle approche pour la recherche thérapeutique et étiologique de la maladie d'Alzheimer.

Dans cette partie nous étudierons la relation entre le microbiote et la maladie d'Alzheimer.

5.2.1. GABA

La concentration de GABA dans le système nerveux central peut être corrélée à la concentration en GABA dans le système digestif.

Il a été démontré qu'une diminution de la population de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*, producteurs de GABA, dans le tractus digestif, induit une diminution de la concentration de GABA dans le système digestif et dans le système nerveux central.

Le GABA est un des principaux neurotransmetteurs inhibiteurs chez l'homme. Il contribue au contrôle des fonctions cognitives et régule le niveau d'anxiété.

Une étude des cerveaux post-mortem de patients atteints de la maladie d'Alzheimer a révélé un taux de GABA nettement inférieur dans les cortex frontal, temporal et pariétal par rapport à celui de patients sains (120). Néanmoins, il faut noter que d'autres études ne prouvent aucun changement de concentration en GABA dans le LCR chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets sains (117).

5.2.2. Les récepteurs NMDA

Les récepteurs du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) sont des récepteurs ionotropes activés par les acides aminés tels que le glutamate et la glycine mais aussi spécifiquement par l'agoniste N-méthyl-D-aspartate.

Ils ont un rôle essentiel dans l'apprentissage, la mémoire et la plasticité synaptique.

Chez les souris GF, il a été retrouvé une expression anormalement faible des récepteurs NMDA. Ces résultats étaient comparables chez des souris standards ayant reçu un traitement antibiotique à large spectre (121).

La β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA) est une neurotoxine agoniste des récepteurs NMDA. La BMAA peut générer un dysfonctionnement neurologique au niveau des neurones moteurs et provoquer une neurodégénérescence inflammatoire retrouvée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer en provoquant un mauvais repliement des protéines. La BMAA provoque des enchevêtements neurofibrillaires intracellulaires potentialisant le risque de développement de la maladie d'Alzheimer. Cette neurotoxine peut être produite par les cyanobactéries de l'intestin humain.

Fait intéressant, il a été retrouvé dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer un niveau élevé d'acide aminé neurotoxique N-méthylamino-L-alanine (122).

Les cyanobactéries hébergées dans le tractus digestif ont la capacité de synthétiser d'autres neurotoxines telle que la saxitoxine responsable de maladies neurologiques au cours du vieillissement. Par conséquent, la présence abondante de cyanobactéries pourrait être corrélée au risque de développement de la maladie d'Alzheimer (123).

5.2.3. BDNF

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau ou *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) est une protéine largement distribuée dans le cerveau et le système nerveux périphérique. Il contribue à la survie des neurones, stimule la différentiation neuronale et permet de prévenir la mort cellulaire des neurones.

Son implication dans le développement de la maladie d'Alzheimer et la majoration des troubles cognitifs chez la personne âgée a été étudiée dans de nombreuses études (124) (125).

Le BDNF est impliqué dans la plasticité neuronale et son expression peut être modulée par le microbiote intestinal. Il a été démontré que chez des souris GF, le taux de BDNF est plus faible dans l'hippocampe, comparativement aux souris standards (126).

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le taux de BDNF est diminué dans le cerveau et le sérum (125).

Une autre étude post mortem a permis de quantifier cette diminution de BDNF à 30%, comparativement au groupe témoin, allant jusqu'à 40% chez les patients ayant une altération des fonctions cognitives majeure (127).

Cependant, bien qu'il y ait un lien entre la maladie d'Alzheimer et le BDNF, le niveau du facteur neurotrophique n'est pas prédictif de l'évolution de la pathologie.

5.2.4. Composition du microbiote

Le microbiote intestinal peut influencer le développement de la maladie d'Alzheimer de différentes manières.

Premièrement, la diminution de la diversité microbienne a été corrélée au développement de la maladie. Une corrélation négative a ainsi été observée dans une étude mondiale entre l'incidence de la maladie d'Alzheimer et la diversité du microbiote. Plus la diversité du microbiote était faible plus les populations avaient de risques de développer la maladie principalement dans les pays développer où l'hygiène est à son paroxysme (128).

De plus, la composition du microbiote peut avoir un impact sur le développement de la maladie. Certaines populations microbiennes peuvent produire des produits bactériens tels que des amyloïdes ou des lipopolysaccharides (LPS) qui s'accumulent dans la circulation sanguine et au niveau cérébral chez les patients atteints.

Il est intéressant de noter que les peptides amyloïdes bactériens et ceux retrouvés dans le cerveau des patients ont des similitudes structurales et immunogènes (129).

De plus, des altérations de la composition du microbiote ont été retrouvées chez certains patients, avec une diminution des espèces *E. rectal* et *B. fragilis*.

Enfin, la dysbiose accompagnée de l'augmentation d'espèces productrices de cytokines pro-inflammatoires altère la barrière intestinale, augmente la perméabilité et crée un contexte pro-inflammatoire qui peut favoriser le développement de la maladie d'Alzheimer (130).

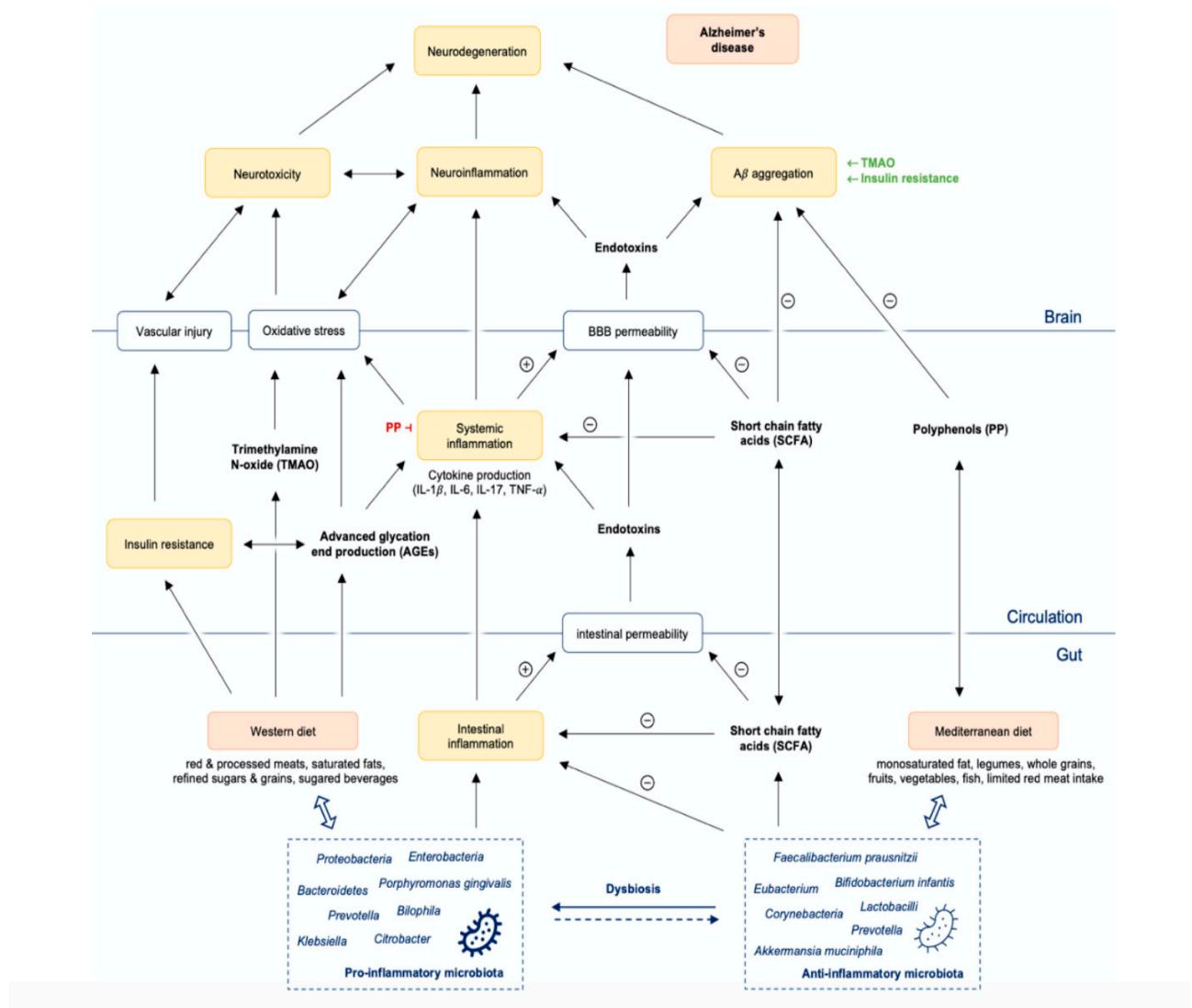


Figure 18 : Schéma récapitulatif de l'impact de la dysbiose dans la maladie d'Alzheimer (129)

La dysbiose intestinale favorise l'inflammation intestinale avec par conséquent une agrégation β -amyloïdes ($A\beta$) et une neuroinflammation conduisant finalement à une neurodégénérescence et à la maladie d'Alzheimer.

Abréviations : A β = bêta amyloïde ; PP = polyphénols ; SCFA = acides gras à chaîne courte ; TMAO = N -oxyde de triméthylamine ; IL = interleukine ; TNF = facteur de nécrose tumorale ; BBB = barrière hémato-encéphalique

5.2.5. Infections

Quelques études ont tenté de faire le lien entre infections et maladie d'Alzheimer. Certaines infections qui altèrent le microbiote intestinal pourraient en effet augmenter le risque de maladie d'Alzheimer.

Chlamydia Pneumoniae, une bactérie Gram-négatif responsable de pneumonie aurait été mise en évidence dans les astrocytes, la microglie et les neurones lors d'examens post mortem du cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (126).

Helicobacter pylori, une bactérie Gram-négatif hébergée dans les cellules épithéliales gastriques, peut être responsable de gastrites chroniques, d'ulcères gastriques et de cancers gastriques. Une corrélation entre l'infection par *H. pylori* et la maladie d'Alzheimer a été proposée par une équipe de chercheurs. L'infection par *H.pylori* induisant la libération massive de cytokines pro-inflammatoires, l'induction d'un stress oxydatif, un contexte inflammatoire chronique, pourrait être en cause dans le développement de la maladie d'Alzheimer (132). Des études supplémentaires sont en cours.

Toxoplasma gondii est un parasite protozoaire intracellulaire, responsable d'encéphalite et d'un dysfonctionnement du système nerveux. *Toxoplasma gondii* provoque une inflammation chronique dans le cerveau. Il a été retrouvé, chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer, un taux élevé d'anticorps anti-T.*gondii* sériques. Cette observation suggèrerait par les auteurs un lien entre la maladie d'Alzheimer et l'infection à *Toxoplasma gondii* (133).

HSV-1 est un virus neurotrophe qui peut pénétrer le SNC et être à l'origine d'une encéphalite à herpès simplex. Une étude a observé la présence d'ADN de HSV-1 dans 90% des plaques amyloïdes des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (134), suggérant une corrélation potentielle avec la maladie.

Les mécanismes pathologiques impliqués dans ces différentes observations tentent de mettre en évidence un lien entre un processus infectieux et la maladie d'Alzheimer. Cependant, il faut rester prudent, car leurs impacts dans la pathologie et leurs éventuels rôles thérapeutiques ne sont que des hypothèses et restent encore à prouver.

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la maladie d'Alzheimer. Les médicaments commercialisés permettent de diminuer légèrement les symptômes mais de manière non pérenne et avec une efficacité limitée. Le microbiote intestinal pourrait donc, d'après ces éléments, être une nouvelle voie de recherche thérapeutique prometteuse.

Probiotiques et maladies psychiatriques et neurodégénératives

1. Probiotiques

1.1. Historique

Il y a plus de cent ans, Elie Metchnikoff, originaire d'Ukraine, prix Nobel en 1908 et professeur à l'institut Pasteur, a reconnu que les bactéries lactiques contenues dans les produits laitiers procuraient des bénéfices pour la santé humaine. Il pensait que le fait de modifier la flore de l'hôte, composée de bactéries protéolytiques telles que *Clostridium* produisant des substances nocives, par des bactéries utiles pouvait augmenter l'espérance de vie.

Il mit en place un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il nomma « Bacille bulgare ».

En 1899, une équipe de l'institut Pasteur dirigée par Henry Tissier, isola une bactérie chez un enfant nourri au lait maternel qu'ils nommèrent *Bacillus bifidus communis*. L'équipe affirma ensuite que le fait de remplacer les bactéries intestinales protéolytiques par des bifidobactéries chez les enfants permettait de lutter contre la diarrhée.

En 1917, alors que Sir Alexander Fleming n'avait pas encore découvert la Pénicilline, l'enseignant chercheur Alfred Nissle découvrit une souche d'*Escherichia coli* non pathogène, qu'il isola à partir des selles d'un soldat ayant servi lors de la première guerre mondiale, qui ne développa pas d'entérocolite durant une infection à *Shigelle*. À la suite de cela, les troubles digestifs furent traités en modifiant la flore digestive à l'aide de bactéries non pathogènes.

Ce n'est qu'en 1953, que le terme « probiotique » apparut pour la première fois, employé par le bactériologue Werner Kollath en opposition au terme « antibiotique » (135).

En 2014, suite à l'explosion de l'utilisation mondiale des probiotiques, un consortium d'experts internationaux s'est réuni afin d'établir un nouveau cadre pour l'utilisation des probiotiques destinés aux patients et aux professionnels de santé (136).

1.2. Définition

En 2002, la FAO (Food and agricole Organization) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ont adopté une définition commune concernant les probiotiques.

Un probiotique se définit comme « un micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ».

Ce sont des bactéries ou des levures vivantes que l'on peut retrouver dans les aliments tels que les produits laitiers fermentés, les compléments alimentaires et les médicaments.

Les genres bactériens les plus communément utilisés sont les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* alors que la levure la plus retrouvée dans les probiotiques est la levure *Saccharomyces boulardii* (137)(135).

Chaque probiotique est défini par une souche, une espèce et un genre défini ayant des caractéristiques bien spécifiques.

Parmi les caractéristiques d'une souche de probiotique on retrouve son génome, la composition de sa paroi, son activité métabolique, sa capacité à résister dans le tube digestif et son pouvoir d'adhérence au niveau des cellules épithéliales.

Chaque souche possède ses caractéristiques propres qui ne peuvent donc être extrapolées à une autre souche.

Par conséquent, les attributs des probiotiques sont dit « souches-spécifiques » (138).

La définition des probiotiques stipule que les microorganismes doivent être vivants, or cette définition exclut l'action des microorganismes morts qui peuvent tout de même exercer un rôle bénéfique chez l'hôte.

Il faut noter que les bactéries peuvent produire postérieurement à leur décès des substances dans les aliments ingérés, comme de l'acide lactique, de l'acide acétique ou des bactériocines. Même inactives, les bactéries ont la capacité d'adhérer à la paroi et ainsi renforcer la barrière intestinale. De surcroit, il est possible de stimuler le système immunitaire de l'hôte à l'aide des fragments de paroi de bactéries mortes.

1.3. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires constitués majoritairement de polysaccharides résistants à la digestion et qui ont la capacité de soutenir la croissance d'un groupe sélectif de microorganismes dans le tube digestif.

Concrètement, ils stimulent la croissance de microorganismes bénéfiques pour la santé de l'hôte au dépend de la croissance de microorganismes néfastes.

La plupart des prébiotiques sont retrouvés dans les aliments tels que les céréales, le chocolat, les graines de lin, les amandes, les lentilles etc.

Les prébiotiques majeurs sont l'oligofructose, l'inuline, le lactulose, les galacto-oligosaccharides et les oligosaccharides retrouvés dans le lait maternel (138).

1.4. Postbiotiques

L'utilisation des postbiotiques est une approche qui a émergé depuis peu. Elle a pour objectif d'identifier les molécules actives qui sont appauvries lors d'une maladie, afin de compléter le régime alimentaire du patient à l'aide des molécules affaiblies ou ses précurseurs, afin de moduler la santé de l'hôte et exercer ses bienfaits.

Un postbiotique est donc un produit ou métabolite issu de la fermentation des résidus alimentaires par les bactéries du tube digestif.

Ce sont les métabolites ultimes de la fermentation du microbiote composés de peptides, de protéines, de polysaccharides, d'enzymes ou d'acides gras à chaînes courtes. Ces métabolites exercent leurs actions localement ou à distance (139).

Par exemple, l'indole, qui peut être dérivé du tryptophane, diminue les indicateurs de l'inflammation, les facteurs de transcription pro-inflammatoires et la colonisation des pathogènes dans les cellules épithéliales intestinales, tout en augmentant la résistance des jonctions serrées et la production de mucine (140).

Des changements dans l'abondance du butyrate, de l'acétate et du propionate ont également été corrélés à la détérioration de la santé des patients âgés, ce qui souligne l'importance de la production bactérienne d'acides gras à chaînes courtes dans la physiologie du tube digestif (141).

1.5. Synbiotiques

Par définition, un produit synbiotique est composé à la fois de probiotiques et de prébiotiques.

L'objectif de cette composition est d'augmenter la survie du probiotique dans le tube digestif et son implantation et par conséquent d'augmenter son efficacité à l'aide de l'utilisation de son prébiotique.

Il est donc possible d'associer une souche de *Bifidobacterium* avec des composés prébiotiques tel que l'inuline (138).

1.6. Classification

La classification est l'arrangement en taxons des probiotiques sur la base des similitudes. La nomenclature des probiotiques ainsi que leur nom respectent le code international de nomenclature. Comme nous l'avons vu précédemment, une espèce de souche probiotique peut être identifiée à l'aide de son espèce, parfois sa sous-espèce et son genre.

L'identité est primordiale et les allégations d'un probiotique sont portées par sa souche et non pas par son genre.

Le typage génique qui permet l'identification des souches est réalisé à l'aide de méthode d'hybridation ou de séquençage de l'ARN 16S. Ensuite, les probiotiques doivent être inscrits dans une collection reconnue internationalement (135).

Les souches probiotiques sont principalement des levures ou des bactéries appartenant ou non au microbiote intestinal dominant.

1.6.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont utilisées par l'homme depuis le néolithique grâce à leurs capacités de fermentation. Actuellement, les bactéries lactiques sont très présentes dans notre alimentation, notamment pour la conservation des aliments, la fabrication de yaourts, de fromages, de pain, de légumes fermentés (olives, cornichons, etc.) ou même d'alcools tels que la bière, le vin et le cidre. Toutes les bactéries lactiques possèdent la capacité de produire de l'acide lactique à partir de la fermentation des glucides.

Cet acide lactique permet de conserver les aliments en acidifiant le pH et inhibe la croissance de germes pathogènes.

Les bactéries lactiques sont aéro-anaérobies et nécessitent un milieu riche en acide-aminés afin de garantir une croissance optimale. Aujourd'hui, les deux souches bactériennes les plus utilisées appartiennent aux bifidobactéries et aux lactobacilles (142).

a) Les bifidobactéries

Les bifidobactéries appartiennent au phylum et à la classe des *Actinobacteria*, et sont des bactéries immobiles, Gram positif, anaérobies strictes en forme de bâtonnets.

Les bifidobactéries sont utilisées depuis longtemps lors de la fermentation du lait pour la fabrication de fromage ou de yaourt. Elles produisent également de l'acide lactique qui permet de diminuer le pH et d'inhiber la croissance de germes pathogènes. Elles produisent également de l'acide acétique. Les bifidobactéries sont naturellement présentes dans le tractus digestif. Elles représentent jusqu'à 95% des bactéries présentes chez les nouveau-nés, leur concentration diminue après le sevrage pour atteindre leur niveau minimal chez les seniors à hauteur d'environ 5% (143).

b) Les lactobacilles

Les lactobacilles appartiennent au phylum des *Firmicutes* et à la classe des *Bacilli*. Ce sont des bactéries immobiles, Gram positif, anaérobies facultatives en forme de bâtonnets réguliers. Leur métabolisme énergétique est selon l'espèce homo ou hétéro-fermentaire.

Les lactobacilles homo-fermentaires produisent, majoritairement à partir du glucose, de l'acide lactique alors que les lactobacilles hétéro-fermentaires produisent de l'acide lactique mais également du CO₂, de l'éthanol et de l'acide acétique.

Les lactobacilles sont présents naturellement dans le tractus digestif depuis la naissance, cependant à concentration moindre que les bifidobactéries. Ces dernières sont présentes dans la partie haute du tube digestif ainsi qu'au niveau de la cavité buccale et au niveau génital (flore de Döderlein) (144).

1.6.2. Les levures

Les levures de type *Saccharomyces* font partie de la flore intestinale humaine naturelle et peuvent également être utilisées en tant que probiotiques et comme agents de fermentation.

Saccharomyces boulardii constitue une des levures dont les effets sont les plus documentés (145).

2. Critères à remplir

2.1. Critères à remplir selon l'Anses

L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) est une agence composée d'experts et d'un conseil scientifique qui examine et évalue les risques sanitaires potentiels dans les domaines de l'alimentation, de l'environnement et du travail dans le but d'émettre un avis qui pourra guider les décisions publiques.

Afin d'obtenir l'appellation de « probiotique », une souche doit pouvoir répondre à une série d'exigences recommandées par l'Anses.

2.1.1. Souches vivantes

Les souches probiotiques doivent être en vie jusqu'à la DLUO (date limite d'utilisation optimale) indiquée sur le contenant. La viabilité de la souche probiotique est assurée par une méthode de dessiccation adéquate en tenant compte d'un enrobage assurant sa protection et des conditions de stockage adaptées. Il est important de noter que la stabilité des souches est inversement proportionnelle à l'augmentation de la température. De plus, la viabilité des souches est aussi assurée par un bon procédé de réhydratation. Cependant, peu d'étude ont évalué l'efficacité des souches probiotiques mortes, qui peuvent finalement exercer leurs actions à l'aide de leurs métabolites, des particules constituant leur paroi ou encore leur ADN.

La mort des souches probiotiques dans le tractus intestinal ne signifie pas obligatoirement une absence d'effet, à contrario, la survie ne signifie pas nécessairement un effet positif. Toutefois, la définition actuelle insiste sur le fait que les souches doivent être vivantes pour être reconnues comme probiotiques.

2.1.2. Quantité suffisante

L'Anses recommande une quantité comprise entre 10^9 à 10^{11} UFC/ jour. Cette quantité est estimée suffisante pour la survie de la souche lors du passage au niveau de l'estomac ainsi que sa prolifération dans l'intestin. La résistance des probiotiques à l'acidité, aux sels biliaires et leur survie dans l'environnement digestif sont très variables en fonction de la souche mais doivent être documentées.

2.1.3. Innocuité

La souche doit présenter une parfaite innocuité pour le consommateur ainsi que pour l'environnement pour prétendre à l'appellation de probiotique.

Pour cela, deux approches sont possibles : l'approche QPS (Qualified Presumption of Safety) ou l'approche GRAS (*Generally Recognised as Safe*), ayant toutes deux pour but d'assurer une présomption conditionnelle d'innocuité ou présomption d'innocuité reconnue.

L'évaluation de l'innocuité est basée sur quatre critères :

- Évaluation du groupe taxonomique de la souche ;
- État des connaissances actuelles disponibles pour cette souche ;
- Évaluation des éventuelles inquiétudes vis-à-vis de cette souche (pathogénicité, résistances etc.) ;
- Évaluation de l'utilisation finale et de l'effet physiologique souhaité.

2.1.4. Bénéfice

La souche probiotique doit pouvoir prouver un effet bénéfique sur son hôte. Pour cela, les bénéfices doivent être démontrés à l'aide d'études pour une souche donnée (146).

Le rapport de l'Anses souligne l'importance de la recherche clinique utilisant des méthodes statistiques adéquates afin de prouver les effets des probiotiques. De plus, ce rapport fixe les règles de méthodologie et d'exploitation des résultats des études cliniques à suivre.

2.2. Sécurité et qualité

Une grande partie des espèces de lactobacilles et de bifidobactéries utilisées dans les préparations probiotiques résident naturellement dans le tractus digestif. De plus, les bactéries lactiques sont traditionnellement utilisées, sans danger, dans les préparations alimentaires fermentées depuis des centaines d'années. Ces arguments sont en faveur de l'innocuité des probiotiques.

Généralement, lorsque les probiotiques sont utilisés chez une population en bonne santé et aux dosages habituels recommandés, ils ne présentent pas de risques.

Cependant, d'après la fédération mondiale de gastroentérologie, la production des compléments alimentaires à base de probiotiques peut varier d'un fabricant à l'autre et parfois même dans le temps chez un même fournisseur.

De surcroit, l'efficacité ainsi que les effets secondaires peuvent varier en fonction des souches sélectionnées, des différents produits, des marques et parfois même entre lots d'une même marque. La fédération affirme que lors d'études mondiales, les produits achetés par les consommateurs n'étaient pas identiques à ceux sur lesquels les recherches du fabricant avaient porté avant la mise sur le marché.

Tandis que l'usage prolongé de probiotiques n'a pas montré de risques et que les compléments alimentaires ne sont généralement pas utilisés de manière chronique, les effets à long terme de l'utilisation de probiotiques n'ont pas encore été étudiés.

La question de la sécurité des probiotiques a été soulevée lors de l'utilisation de souches bactériennes intestinales chez des patients immunodéprimés. La fédération de gastroentérologie affirme que les probiotiques chez les patients gravement malades ou immunodéprimés doit se cantonner aux souches probiotiques et aux indications qui ont déjà prouvé leur innocuité et efficacité à l'aide d'études cliniques validées.

L'utilisation de probiotiques chez les patients gravement malades doit se faire en accord avec le médecin, au-vue des connaissances scientifiques actuelles.

Chez le sujet sain, sur la base de l'importante présence des bactéries lactiques dans les produits alimentaires fermentés, leur présence naturelle dans le microbiote humain ainsi que sur la base du faible niveau d'infection qui leur est attribué, l'innocuité des probiotiques a été réévaluée et leur pathogénicité a été estimée très faible (135).

Cependant, d'après le rapport de l'OMS il est important de réaliser une approche multidisciplinaire et internationale afin de déterminer la sécurité des nouvelles souches probiotiques inscrites dans la base internationale. Cette étude devra analyser les souches sur les plans génétique, immunologique, toxicologique et pathologique.

La seule présomption d'innocuité n'est pas suffisante sachant qu'un probiotique est supposé survivre et s'implanter dans le microbiote de l'hôte afin d'exercer ses bénéfices (147).

Même si les probiotiques possèdent une définition stable depuis 2001, compte tenue de l'explosion de l'utilisation mondiale des probiotiques ainsi que de l'engouement pour ce sujet de la part de nombreux chercheurs, il sera nécessaire, dans un futur proche, d'ajouter de nouvelles spécifications à la définition des probiotiques, d'inclure de nouvelles applications potentielles et d'endurcir les règles de sécurité, de développement, de réglementation, d'allégation de santé et de suivi de mise sur le marché des spécialités contenant des souches probiotiques.

3. Modes d'actions

3.1. Inflammation

Plusieurs mécanismes par lesquels les probiotiques modulent les systèmes immunitaires innés et adaptatifs de l'hôte ont récemment été décrits.

Le système immunitaire inné représente la première ligne de défense de l'organisme. Il comprend l'identification non spécifique des agents pathogènes et les réponses non spécifiques de l'hôte.

Le système immunitaire adaptatif, quant à lui, comprend à la fois un haut degré de spécificité et de mémoire dans l'identification et la réponse aux pathogènes potentiels.

L'inflammation peut résulter à la fois de réponses immunitaires innées et adaptatives.

Les probiotiques ont un impact sur la production de cytokines anti-inflammatoires et d'autres médiateurs.

Dans une étude réalisée chez des rats adultes, les souches probiotiques *B. longum GT15* et *E. faecalis L3* ont augmenté l'expression de l'IL10 dans les ganglions lymphatiques mésentériques et ont augmenté le facteur de croissance TGF- β dans le sérum (148).

L'impact des probiotiques sur le système immunitaire adaptatif est moins bien documenté. Une combinaison de souches probiotiques a restauré les concentrations des lymphocytes T et B au niveau de la lamina propria qui avaient été auparavant appauvries par un traitement prolongé avec des antibiotiques à large spectre (149). La même équipe de chercheurs a réalisé une expérience similaire et a constaté que le traitement avec des souches probiotiques d'*E. coli* et de *L. johnsonii* rétablissait les concentrations des cellules CD4+ et CD8+ épuisées dans l'intestin grêle et la rate. De plus, il augmentait la concentration des lymphocytes T régulateurs et des cellules dendritiques activées qui après maturation ont la capacité d'activer les lymphocytes et par conséquent d'induire la réponse adaptative (150).

Chez des macaques sains, le traitement avec la même combinaison de probiotiques a augmenté les lymphocytes T auxiliaires dans les ganglions lymphatiques et augmenté les lymphocytes B exprimant les IgA dans le colon et les ganglions lymphatiques intestinaux (151).

Il est probable que les effets des probiotiques sur l'immunité adaptative soient liés aux interactions avec le système immunitaire inné.

Par exemple, les probiotiques immunostimulateurs peuvent activer des cytokines pro-inflammatoires qui stimulent la production de lymphocytes NK et de cellules Th1, favorisant ainsi l'immunité à médiation cellulaire (152) . Les probiotiques immunorégulateurs peuvent quant à eux agir via l'IL10 et la production de cellules T régulatrices, favorisant ainsi l'homéostasie et l'immunotolérance (153).

3.2. Perméabilité intestinale

L'intestin possède une importante surface de contact avec son environnement et joue donc un rôle majeur dans la défense contre les infections.

La principale mission de l'intestin est de permettre l'absorption sélective des nutriments tout en empêchant l'invasion des agents pathogènes.

La barrière intestinale est constituée d'une seule couche de cellules épithéliales (composée d'entérocytes, de cellules de Paneth, de cellules entéroendocrines et de lymphocytes), de jonctions

serrées, de la couche de mucus et d'une importante activité des cellules immunitaires au niveau de la lamina propria (composée de lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques) (154).

L'augmentation de la perméabilité, due à l'immaturité ou aux lésions de la muqueuse, entraîne une augmentation de la translocation des microorganismes intestinaux et de l'inflammation. Il est donc difficile de distinguer complètement l'inflammation et la perméabilité en tant qu'effets bien distincts.

Les souches probiotiques atténuent l'augmentation de la perméabilité intestinale dans divers modèles animaux de lésions de la muqueuse, notamment dans l'entérocolite nécrosante (155), l'antibiothérapie (148), l'alimentation riche en graisses (156) et même le vieillissement (157).

Les deux mécanismes les plus étudiés sont l'altération de la couche de mucus et l'altération des protéines des jonctions serrées.

La couche de mucus de l'intestin mature se compose d'une couche interne avec des mucines étroitement liées, d'une couche externe plus faiblement liée, de peptides antimicrobiens et d'IgA intégrés dans le mucus.

De nombreux organismes commensaux se développent en étant capables de coloniser la couche externe de mucus et d'utiliser les mucines de l'hôte comme source de nourriture sans diminuer la profondeur ou la perméabilité de cette couche.

A. muciniphila est peut-être le micro-organisme intestinal le plus prometteur à cet égard. En effet, la diminution de l'abondance de ce symbiote intestinal clef est associée à l'obésité et au diabète de type 2. Le traitement de souris avec *A. muciniphila* ATCC BAA-835 a inversé les troubles métaboliques induits par un régime riche en graisses, notamment la prise de masse grasse, l'inflammation du tissu adipeux et la résistance à l'insuline (158).

Plusieurs souches probiotiques augmentent l'épaisseur de la couche de mucus, à l'instar de *B. longum* GT15, *E. faecalis* L3 (148) et *L. farciminis* CIP 103136 (159).

De plus, dans une autre étude, à l'aide d'un modèle de souris vieillissante, *L. plantarum* WCSF1 a empêché la perte d'intégrité de la couche de mucus (157).

3.3. Motilité intestinale

Des études menées chez des adultes souffrant de constipation fonctionnelle ont montré une modification de la composition du microbiote. Les chercheurs ont ainsi pu observer un nombre plus faible de bifidobactéries et de lactobacilles. Cependant l'administration de souches probiotiques pour le traitement de la constipation a donné des résultats mitigés.

Une méta-analyse récente (14 essais et 1182 participants adultes) a montré une réduction du temps de transit intestinal et une augmentation des selles par semaine. D'après cette étude, les souches de *B. lactis* présentent le plus grand bénéfice à cet égard (160).

Cependant, chez les enfants (4 essais et 382 enfants) les bénéfices étaient moins flagrants (161).

Des études pilotes sur les probiotiques, chez les nourrissons présentant une faible motilité intestinale suite à une chirurgie ou un traitement antibiotique, ont démontré une dysbiose et une amélioration de la composition du microbiote suite à l'ingestion de probiotiques. Cette équipe suggère la nécessité d'une étude plus approfondie car les résultats sont prometteurs (162).

L'impact des micro-organismes intestinaux sur la motilité intestinale est complexe. Le microbiote, comme décrit précédemment, influence à la fois les systèmes nerveux central et entérique ainsi que de nombreux facteurs tels que la couche de mucus, les acides biliaires, la teneur en eau de selles... Tout ceci affecte la motilité et des études supplémentaires sont nécessaires pour conclure sur les impacts.

3.4. Synthèse de bactériocines

Plusieurs bactéries du microbiote intestinale produisent des peptides, des protéines et des lipoprotéines antimicrobiens afin de renforcer leur capacité à dominer une niche anatomique donnée. Les bactériocines ont généralement un spectre étroit et sont plus efficaces pour tuer les bactéries qui sont étroitement liées à la bactériocine productrice, ce qui permet une colonisation stable et empêche l'invasion de la niche anatomique par des espèces concurrentes.

Par exemple, les souches probiotiques d'*Enterococcus faecalis*, qui produisent une bactériocine, peuvent supplanter les souches d'*E. faecalis* qui ne le font pas, et le plasmide codant pour cette bactériocine peut être transféré horizontalement. Ceci suggère que la colonisation avec cette souche productrice de bactériocine pourrait être utile pour diminuer le portage d'entérocoques multi résistants (163).

Les bactériocines découvertes à ce jour sont classées par structure et par spectre antimicrobien dans plusieurs bases de données, notamment BACTIBASE (164).

Il convient de noter que les bactériocines peuvent avoir des effets autres que leur activité antimicrobienne directe.

Pour résumer, les probiotiques ont la capacité de modifier le microbiote de l'hôte en augmentant la composition des souches anti-inflammatoires et en diminuant les souches pro-inflammatoires. Les souches probiotiques peuvent aussi limiter le développement de germes pathogènes, en stimulant l'immunité grâce à la différenciation cellulaire et au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Cependant, de nouvelles études *in vivo* sont nécessaires afin de mieux appréhender les différents mécanismes d'actions des probiotiques.

4. Avantages des probiotiques dans la prise en charge des pathologies du système nerveux central

4.1. Anxiété

Selon la loi de Yerkes-Dodson, le stress serait bénéfique jusqu'à un certain seuil pivot au-delà duquel il aurait des conséquences délétères. La détermination du point pivot dépend de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, dont la composition du microbiote pourrait faire partie.

Une équipe de chercheurs, à l'aide d'études fondamentales, a permis de mieux comprendre l'impact du microbiote dans le développement de l'axe central du stress, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Les études ont été menées sur des animaux GF et des animaux traditionnels qui ont subi un léger stress de contention. Ce stress a induit une libération exagérée de corticostérone et d'ACTH chez les animaux GF. L'administration de souches probiotiques à base de *B. infantis* chez les souris GF a permis d'inverser cette réponse au stress aberrante. Cette étude a permis de démontrer que la présence de micro-organismes au niveau intestinal est nécessaire au bon développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien afin d'obtenir une réponse au stress appropriée plus tard dans la vie, et que la fenêtre de colonisation est étroite au début de la vie afin d'assurer un développement normal de l'axe HHS (165).

Il a été prouvé que la séparation précoce maternelle pouvait induire, sur le long terme, des troubles de la composition du microbiote et, par conséquent, du comportement.

Une étude a constaté que l'ingestion de probiotique *B. infantis* pouvait atténuer les symptômes d'anxiétés chez les jeunes rats séparés de leur mère (166).

De même, une autre étude, cette fois avec des souches de *Lactobacillus spp*, a permis de diminuer les concentrations en corticostérone chez les jeunes rats (167).

Grace à l'imagerie par résonnance magnétique cérébrale, une autre étude a révélé que le profil émotionnel face à une situation stressante pouvait être modifié par l'ingestion d'un mélange de souches probiotiques (168).

Enfin, une autre étude, cette fois-ci chez l'homme, a permis d'analyser les niveaux de cortisol libre urinaire sur vingt-quatre heures, recueillis chez les sujets de deux groupes différents. Le premier groupe était composé de volontaires sains ayant reçu un mélange de souches probiotiques composé de *Lactobacillus helveticus R0052* et *Bifidobacterium longum R0175*. Le deuxième ayant reçu un placebo. L'étude, randomisée et en double aveugle, a duré 30 jours. À la suite des trente jours, le groupe de sujets ayant reçu le mélange de probiotiques possédait des niveaux de cortisol libre urinaire plus bas que le groupe placebo (169).

Ces différentes études permettent de démontrer que l'apport de probiotiques pourrait modifier les processus comportementaux et réduire les symptômes d'anxiété et de stress.

Un article a permis d'analyser une grande quantité d'études concernant l'effet des probiotiques sur le système nerveux central lors d'essais contrôlés randomisés chez l'homme et l'animal. Cet article conclut que les souches probiotiques de *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* et *L. casei* étaient les plus efficaces pour améliorer les symptômes d'anxiété. Les doses recommandées par cet article étaient comprises entre 10^9 et 10^{10} UFC par jour et les durées recommandées étaient de 2 semaines chez les animaux et de 4 semaines chez les humains afin de montrer des effets suffisants (170).

Puisque le stress, au-delà du point pivot, devient un fardeau croissant pour nos sociétés, nous devrions maintenant poursuivre ces études expérimentales chez l'homme. Il serait aussi intéressant de poursuivre les études par neuro-imageries plutôt que d'utiliser uniquement des questionnaires ou des échelles psychologiques. Enfin, il serait important de mener des études chez les sujets souffrant d'anxiété plutôt que chez les sujets sains uniquement.

4.2. Dépression

La dépression fait partie des troubles les plus fréquents dans le monde et constitue aujourd'hui un sujet de la plus haute importance compte tenu du contexte social et épidémiologique actuel mondial. Il a récemment été révélé que les patients souffrant de dépression présentaient des différences notables dans la composition du microbiote intestinal en comparaison de ceux qui ne souffraient pas de dépression (171).

Fait intéressant, il a même été révélé que la colonisation de rats par des matières fécales de patients dépressifs entraînait chez ces rats des symptômes caractéristiques de la dépression (172).

En revanche, il n'existe pas de signature spécifique de "dysbiose" de la dépression.

Toute une série d'études ont porté sur les effets des probiotiques sur les troubles de l'humeur. La majorité d'entre elles ont été réalisées sur des patients sains ou sur des patients sans trouble dépressif diagnostiqués.

À ce jour, plusieurs méta-analyses soutiennent l'utilisation des probiotiques pour améliorer l'humeur. Toutefois, les effets sur l'humeur ne sont significatifs que chez les patients manifestant des symptômes de dépression (173).

À ce jour, il a été recensé quatre essais randomisés contrôlés sur l'utilisation des probiotiques chez des patients souffrant de dépression.

- Une équipe de chercheurs a recruté 40 participants atteints de troubles dépressifs majeurs (TDM) lors d'un essai randomisé contrôlé évaluant l'intérêt des probiotiques. Au terme de 8 semaines de traitement, les 20 patients ayant reçu des probiotiques ont présenté une amélioration significative des scores BDI (Beck depression inventory qui estime quantitativement l'intensité des sentiments dépressifs) en comparaison avec le groupe placebo (174).
- Une autre étude à cette fois-ci inclus 110 participants souffrant de TDM, dont 36 ont reçu un probiotique, 38 un placebo et 35 un prébiotique. Après une supplémentation de 8 semaines, le groupe ayant reçu un probiotique a obtenu une amélioration significative du score BDI en comparaison avec le groupe placebo et le groupe ayant seulement reçu un prébiotique (175).
- La troisième étude contrôlée a inclus 40 patients avec un co-diagnostic de TDM et de syndrome du côlon irritable (SCI). 20 patients ont reçu un traitement probiotique et les 20 autres ont reçu un traitement placebo durant 90 jours. Au terme du programme, le groupe ayant reçu le probiotique a montré une amélioration significative sur plusieurs échelles évaluant la dépression dont l'échelle de Hamilton (HAM-D qui permet d'évaluer l'évolution et la sévérité de la dépression) et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS qui permet d'évaluer la sévérité de la dépression et son évolution apportée par un traitement). Néanmoins, dans cette étude, il n'est pas possible de tirer des conclusions précises concernant les patients atteints de TDM, en raison du co-diagnostic du SCI (176).

- Pour finir, une récente étude d'une équipe australienne n'a pas constaté d'amélioration significative des symptômes dépressifs chez des patients atteints de TDM après une intervention de 8 semaines à l'aide d'une supplémentation en probiotiques (177).

Cependant, il est important de noter que tous ces travaux ne comportaient pas de profilage du microbiote intestinal des patients préalablement et postérieurement à l'utilisation du probiotique.

De surcroît, ces études présentent quelques divergences concernant les différentes souches employées. Trois des quatre études ont utilisé des combinaisons d'espèces de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* (174)(175)(177), tandis que la dernière étude a utilisé une souche unique de *Bacillus coagulans* (176).

En raison de la rareté des études, il est impossible de dresser des conclusions précises sur les combinaisons optimales de souches et la durée du traitement.

4.3. Maladie de Parkinson

Les preuves précliniques ou cliniques des effets bénéfiques des probiotiques dans la maladie de Parkinson sont encore peu répandues.

Les probiotiques pourraient être un outil précieux pour améliorer la composition du microbiote associé à la maladie de Parkinson. Ils pourraient être utiles afin d'améliorer la fonction gastro-intestinale et, par conséquent, réduire les phénomènes de perméabilité intestinale et la neuroinflammation associée.

La première étude clinique a été menée en 2011 et a démontré que des patients atteints de la maladie de Parkinson souffraient régulièrement de constipation chronique.

Durant cette étude, les patients ont reçu un mélange de probiotiques contenant des souches de *Lactobacillus casei Shirota* pendant cinq semaines. Au terme de l'étude, la consommation de *Lactobacillus casei Shirota* améliorait la consistance des selles, réduisait les ballonnements et les douleurs abdominales chez une majorité des patients (178).

Une récente étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a examiné les effets d'un mélange probiotique, sous forme de gélules, composé de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus fermentum*.

Cette étude évaluait l'évolution des profils cliniques (par exemple l'amélioration des mouvements) et biochimiques (y compris les paramètres métaboliques) des patients atteints de la maladie de Parkinson.

L'administration de probiotiques pendant 12 semaines a eu des effets favorables sur le MDS-UPDRS (test réalisé avant et après traitement). De plus, les chercheurs ont constaté une diminution du taux de la protéine C-réactive (CRP) reflétant l'état inflammatoire, une augmentation du glutathion (le GSH est une protéine qui permettrait de réduire le stress oxydatif), une diminution du malondialdéhyde (le MDA est un marqueur de l'oxydation des lipides), mais n'a pas affecté d'autres paramètres métaboliques (179).

Une des principales réserves à apporter à cette étude est que la composition du microbiote des patients avant et après traitement probiotique n'a pas été évalué. De plus, les paramètres étudiés (tels que les taux de CRP, GSH et MDA) ne sont pas des paramètres diagnostic de la maladie de Parkinson.

Les mécanismes précis qui sous-tendent les effets des probiotiques dans la maladie de Parkinson restent à clarifier et la littérature manque de preuve à ce jour. Il est probable que les effets passent par des mécanismes multiples.

Il n'y a, actuellement, aucun rapport disponible pour montrer si les probiotiques pourraient exercer un effet modulateur immunitaire dans la maladie de Parkinson ; par conséquent, cette ligne est ouverte pour une investigation plus approfondie.

En outre, l'influence des AGCC sur la microglie du SNC dans la maladie de Parkinson et le rôle potentiel des probiotiques à cet égard, ainsi que rôle immunomodulateur des probiotiques sur le lipopolysaccharide intestinal (LPS) et sa relation avec la maladie de Parkinson, doivent faire l'objet d'une étude plus détaillée (180).

Compte tenu des preuves dans la littérature de la modification du microbiote dans la maladie de Parkinson, il semble justifié d'accorder plus d'attention et de mener des études sur l'utilisation potentielle des probiotiques dans la maladie de Parkinson.

4.4. Maladie d'Alzheimer

Comme nous l'avons vu précédemment, la maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus courante chez le sujet âgé. De surcroit, la dysbiose du microbiote intestinal peut provoquer une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui peut entraîner une inflammation généralisée pernicieuse et provoquer une neuroinflammation. Ce mécanisme de neuroinflammation est une cause

de l'évolution précoce de la maladie d'Alzheimer. Elle est caractérisée par de sévères déficiences cognitives ainsi que par des anomalies métaboliques.

A l'heure actuelle, de rares études sur des modèles animaux indiquent un lien entre les probiotiques et la fonction cognitive.

À cet égard, une étude menée chez des rats a montré que les modifications du microbiote intestinal induites par une supplémentation en probiotiques reflètent des changements dans les gènes impliqués dans les processus inflammatoires et de la plasticité neuronale, avec un impact positif sur la fonction neuronale (181).

Une seconde étude a souhaité démontrer qu'en modulant le microbiote intestinal par la supplémentation en souches probiotiques (mélange de bactéries lactiques et de bifidobactéries nommées SLAB51) chez des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer, plusieurs voies étaient affectées, retardant ainsi la progression de la maladie d'Alzheimer. L'étude affirme qu'après une substitution en SLAB51 pendant quatre mois, la composition du microbiote intestinal a été modifiée ainsi que ses métabolites, interférant positivement avec les cytokines inflammatoires, la concentration en hormones intestinales et la protéolyse, réduisant la concentration en peptides β -amyloïdes et améliorant la fonction cognitive (182).

La limite de ces deux dernières études est qu'elles ont été réalisées sur des modèles murins qui sont peu transposables à l'homme.

Une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée, a été menée cette fois ci chez l'homme, auprès de 60 patients atteints de la maladie d'Alzheimer afin d'évaluer les effets d'une supplémentation en probiotiques sur la fonction cognitive et le statut métabolique.

Les patients ont été répartis au hasard en deux groupes, recevant soit du lait (groupe témoin), soit un mélange de probiotiques (groupe probiotique). Le groupe supplémenté en probiotiques a pris 200ml/jour d'un mélange de probiotique contenant les souches de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, et *Lactobacillus fermentum* pendant 3 mois. Le score du Mini-mental State Examination (MMSE) a été enregistré, chez tous les sujets, avant et après le traitement. Des échantillons de sang à jeun ont été prélevés, avant et après le traitement, pour déterminer les marqueurs associés. Après 12 semaines d'intervention, les patients traités par probiotiques ont montré une amélioration significative du score MMSE avec une augmentation de +27,90% (\pm 8,07) par rapport au groupe témoin.

En outre, le malondialdéhyde plasmatique (marqueur de l'oxydation des lipides) a diminué de - 22,01% ($\pm 4,84$), la protéine C-réactive de haute sensibilité sérique a diminué de 17,61% ($\pm 3,70$), la fonction des cellules bêta (les cellules bêta produisent et libèrent de manière endocrine l'insuline) a augmenté de +75,62 % ($\pm 23,18$) et les triglycérides sériques ont diminué de -20,29 % ($\pm 4,49$) dans le groupe probiotique par rapport au groupe témoin (183).

Cependant, cette étude a remarqué que le traitement probiotique n'avait pas d'effet considérable sur les autres biomarqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation, sur la glycémie à jeun et sur les autres profils lipidiques.

Globalement, l'étude actuelle a démontré que la consommation de probiotiques pendant 12 semaines affecte positivement la fonction cognitive et certains statuts métaboliques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cependant, l'étude présente certaines limites.

En effet, la composition du microbiote fécal avant et après la supplémentation en probiotiques chez les patients n'a pas été réalisée. En outre, l'évaluation des fonctions cognitives s'est basée uniquement sur le test MMSE. Par conséquent, la prise en compte d'autres critères cognitifs pourrait être utile pour confirmer la pertinence de cette étude. L'évaluation d'autres biomarqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif, notamment l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) semble également intéressante à étudier dans un futur proche.

À ce jour, il n'existe aucun traitement efficace de la maladie d'Alzheimer et la plupart des approches visent à préserver la cognition, la mémoire et à retarder la perte de fonction. La modification du microbiote intestinal par des souches probiotiques afin de ralentir la décroissance cognitive pourrait être un nouvel espoir pour les patients atteint de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les premiers résultats prometteurs des études en cours méritent d'être confirmés à travers des essais impliquant des cohortes de patients de taille plus importante. De nombreux projets sont déjà en cours afin d'évaluer la signature microbienne de la MA et le potentiel des probiotiques.

5. Limites

Bien que les souches probiotiques disponibles sur le marché soient en constante augmentation, le marché des probiotiques étant un secteur très lucratif, les scientifiques demeurent parfois méfiants vis-à-vis des bénéfices des probiotiques annoncés par les laboratoires et les études cliniques.

De surcroit, la diversité des mécanismes d'action, leur activité souvent spécifique à la souche et la diversité des situations cliniques ne feront qu'exacerber cette suspicion. Dans cette section, nous étudierons les limites de l'utilisation des probiotiques.

5.1. Facteurs de résistance aux probiotiques

Comme nous avons pu le constater précédemment, la quantité de probiotiques vivants et présents dans l'intestin dépend de plusieurs paramètres dont la dose administrée, la répétition des prises, la durée du traitement, les facteurs liés à l'hôte et le conditionnement vecteur.

Le facteur principal de résistance aux probiotiques, qui conditionne la survie des souches dans le tube digestif, est l'acidité gastrique médiée à l'activité des acides biliaires.

La résistance des probiotiques aux acides biliaires est très variable en fonction des souches. Même si, la plupart des souches de bifidobactéries et de lactobacilles survivent bien pendant le transit intestinal pour arriver en quantité suffisante dans les fèces.

Certaines souches (dont quelques bifidobactéries) ont acquis la capacité de résister à l'action détergente des sels biliaires à l'aide de la BSH (Bile Salt Hydrolase).

La BSH est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse des sels biliaires. Les revues scientifiques supportent l'hypothèse que, la déconjugaison de sels biliaires grâce à l'activité de la BSH, augmente les chances de survie dans l'intestin des souches probiotiques. Il est donc recommandé, avant la mise sur le marché, de vérifier si un probiotique possède ou non une activité BSH pour obtenir des bénéfices escomptés.

Pour cela, la détermination de l'activité BSH est réalisée par précipitation sur boîte de Pétri suite à l'incubation avec des sels biliaires.

En revanche, la déshydroxylation des sels biliaires par certaines souches semble avoir plusieurs effets néfastes sur l'hôte. Il a été proposé que les sels biliaires secondaires, résultants de cette déshydroxylation, puissent provoquer des altérations de la muqueuse digestive entraînant une inflammation locale et parfois une diarrhée.

À l'heure actuelle, cette déshydroxylation des sels biliaires a été retrouvée chez seulement les souches du genre *Clostridium* et *Eubacterium* qui sont, en pratique, non utilisées en tant que probiotique.

Les souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, couramment utilisées dans les préparations probiotiques, ne possèdent pas cette activité. Il n'est donc pas recommandé de déterminer l'activité de déshydroxylation des sels biliaires d'une souche avant sa mise sur le marché (184).

L'acidité gastrique constitue un autre mécanisme principal de résistance endogène à l'activation des probiotiques ingérés. Pour remédier à cela, il est possible de protéger les souches de l'acidité gastrique par des méthodes galéniques tel que la micro-encapsulation utilisé dans certains laboratoires.

Cependant, même si une légère partie des souches commercialisées ont la capacité de résister aux acides biliaires, elles sont, ensuite, éliminées en peu de temps dans les fèces en n'ayant pu s'implanter durablement en sein de la flore autochtone

Pour obtenir des concentrations importantes de souche probiotiques dans les multiples compartiments digestifs, une dose adéquate ingérée est requise.

Par exemple, en ce qui concerne la souche de *L. rhamnosus*, il a été conseillé de consommer au minimum une dose de 10^{10} UFC par jour afin de détecter la souche dans les selles.

Il est régulièrement mentionné, dans les études, que la concentration de probiotique dans l'intestin grêle doit être supérieure à 10^6 UFC/ml et 10^8 UFC/ml dans le colon.

Hélas, la base scientifique de ces affirmations est fragile. Ces concentrations, dans le tube digestif, ont été proposées car de telles concentrations s'accompagnaient d'un effet clinique chez les sujets étudiés.

Pour finir, la capacité d'adhésion des souches à la muqueuse intestinale est un des critères les plus importants. Cette capacité d'adhésion est considérée comme une condition sine qua non à une bonne colonisation, croissance et activité des souches. On estime que l'effet probiotique sera maximal si les organismes qu'il contient adhèrent aux muqueuses intestinales.

Néanmoins, il existe peu de preuves scientifiques que les souches probiotiques exogènes administrés puissent convenablement adhérer aux muqueuses. Ainsi, selon plusieurs études pharmacocinétiques cliniques, il semble que le probiotique doit être continuellement ingéré pour qu'un effet continu soit obtenu chez l'hôte (146).

Ainsi, il serait important de vérifier ces différents critères avant la mise sur le marché d'un produit probiotique.

5.2. Effets indésirables et précautions d'emploi

5.2.1. Effets systémiques

Même si l'analyse des résultats de 74 études cliniques contrôlés a conclu que l'utilisation de probiotique chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'était pas liée à un risque accru pour la santé (185), plusieurs études pointent du doigt l'utilisation des probiotiques et le risque de septicémie. La

première étude a rapporté deux cas de septicémies chez des nourrissons pour lequel un produit probiotique composé de *Lactobacillus* avait été administré (186).

Une seconde étude a décrit un cas de bactériémie chez un jeune homme de 17 ans souffrant de colite ulcéreuse qui avait reçu un produit probiotique composé de *L. rhamnosus*. Après étude de l'ARN 16S, la similarité des gènes entre la souche consommée et la souche retrouvée dans le sang était de 99,78 %. L'étude conclue qu'il n'est pas recommandé de supplémenter en probiotique les patients souffrant de colite ulcéreuse (187).

L. rhamnosus et *L. casei*, qui sont des souches régulièrement présentes dans les spécialités probiotiques commercialisées, appartiennent aussi au groupe des souches les plus régulièrement isolées lors de bactériémies causées par des bactéries du genre *Lactobacillus* (188).

Ces espèces de *Lactobacillus* peuvent avoir un plus grand potentiel de translocation et par conséquent, elles pourraient être plus pathogènes que d'autres espèces (189).

Heureusement, les cas de décès, de personnes en bonne santé, causés par l'ingestion de bactéries probiotiques sont très rares. Cependant, même si le pourcentage d'infections mortelles causées par les souches du genre *Lactobacillus* est très faible, ces bactéries peuvent, dans de rares cas, causer une bactériémie ou une endocardite (190).

Une étude a rapporté un cas de septicémie à *L. rhamnosus* chez une femme de 24 ans, chez qui, il avait été administré un probiotique avant son opération cardiaque qui consistait à un remplacement valvulaire aortique. L'équipe de chercheurs a révélé que cette bactériémie aurait été causée par une altération de la barrière intestinale et insiste sur le fait que l'administration de probiotique à des patients souffrant d'insuffisance organique, immunodépression ou d'altération de la barrière intestinale n'est pas recommandée et présente un risque d'infection (191). L'événement le plus fréquemment rencontré est le risque de fongémie à *Saccharomyces* après l'utilisation de probiotiques composés de *Saccharomyces cerevisiae* ou de *Saccharomyces boulardii*, une étude a recensé 33 rapports de fongémies (190).

Il faut noter, qu'il existe, tout de même, des études rassurantes sur l'utilisation, sans risque, des probiotiques chez des patients ayant reçu une greffe d'organe et chez des patients immunodéprimés, sans développement d'infection systémique (192)(193).

5.2.2. Effets métaboliques

Une étude clinique a suscité de fortes inquiétudes quant à la sécurité de l'utilisation des probiotiques. L'étude était un essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo qui avait pour but

d'évaluer l'intérêt de la supplémentation en probiotique chez 296 patients atteints de pancréatite aiguë sévère afin de prévenir les complications infectieuses.

Il s'est avéré que les patients ayant reçu le mélange probiotique ont subi un taux de mortalité plus élevé que les patients ayant reçu le mélange placebo.

Ces résultats étaient à l'encontre des résultats escomptés par les chercheurs, qui après étude post-mortem des corps ont attribué le décès à une ischémie intestinale. Les auteurs de l'essai ont postulé que possiblement l'administration de probiotique ait augmenté la demande en oxygène dans la muqueuse intestinale, dans le cadre d'un flux sanguin déjà réduit et entraîné une ischémie.

De plus, il est possible que les probiotiques aient provoqué une réaction inflammatoire dans l'intestin grêle accompagné d'une diminution du débit sanguin au niveau des capillaires (194).

Deux études plus anciennes et de plus petite envergure (195)(196) avaient pourtant démontré une diminution des risques de complications septiques, d'interventions chirurgicales et de nécroses chez des patients atteints de pancréatite ayant reçu un mélange de probiotique.

Toutefois, dans deux autres études, portant sur des adultes (197) et des enfants (198) dans un état critique en soins intensifs, il avait été observé des augmentations non significatives mais possibles des complications infectieuses chez des patients ayant reçu des probiotiques.

De plus, les bactéries probiotiques, lors de la colonisation de l'intestin grêle, déconjuguent et déshydroxylent les sels biliaires, ce qui peut entraîner des diarrhées et des lésions intestinales (199). Ces sels biliaires déconjugués peuvent s'accumuler, puis être transformés en acides biliaires secondaires nocifs. L'accumulation de ces composés cytotoxiques dans la circulation entéro-hépatique pourrait augmenter le risque de cholestase (200).

Enfin, d'autres inquiétudes concernant les effets métaboliques néfastes des probiotiques incluent les effets du D-lactate produit par les souches probiotiques et la déconjugaison des sels biliaires. Des rapports d'acidose lactique sont disponibles dans la littérature (201).

5.2.3. Stimulation du système immunitaire

Étant donné qu'il a été observé que les probiotiques ont un impact sur le système immunitaire inné et sur le système immunitaire adaptatif, notamment des effets sur la sécrétion de cytokines, des interrogations ont été exprimées quant au potentiel de stimulation excessive de la réponse immunitaire chez certains individus, pouvant éventuellement provoquer des phénomènes auto-immuns ou des inflammations (190).

De plus, le système immunitaire des personnes en bonne santé peut réagir de manière différente aux probiotiques contrairement à celui des personnes immunodéprimées.

À titre d'exemple, une étude a démontré que les bactéries probiotiques peuvent exercer un effet stimulant sur la phagocytose chez les personnes en bonne santé, et produire un effet opposé chez les personnes allergiques (202).

5.2.4. Résistance aux antibiotiques

Le potentiel transfert des gènes de résistance aux antibiotiques entre les probiotiques et les autres bactéries commensales ou pathogènes contenues dans le tractus gastro-intestinal sont un autre point important concernant la sécurité des bactéries utilisées en tant que probiotiques.

Des études affirment que 68% des souches probiotiques commercialisées seraient naturellement résistantes à au moins deux antibiotiques (203). Certaines souches de lactobacilles sont résistantes à la vancomycine, aux fluoroquinolones, aux aminosides, monobactame et à la ciprofloxacine (204).

Bien que la possibilité de transfert de gènes entre les organismes probiotiques et d'autres organismes de l'intestin soit une hypothèse théorique possible, on ne dispose d'aucune preuve clinique du transfert de la résistance aux antibiotiques.

Ceci est particulièrement important à souligner étant donné l'utilisation très répandue des probiotiques en concomitance avec des antibiotiques.

5.2.5. Effets indésirables digestifs

Des recherches ont fait état de légers troubles gastro-intestinaux, tels que des crampes abdominales, des nausées, des selles molles, des flatulences et des troubles du goût, chez les sujets recevant des probiotiques.

Toutefois, dans le cadre d'une méta-analyse et d'une revue systématique de la prise de probiotiques destinés à la prévention de la diarrhée associée à *Clostridium difficile*, les sujets recevant des probiotiques étaient 18 % à 20 % moins enclins à présenter ces effets indésirables que les témoins (205).

5.3. Non-conformité

Comme nous l'avons vu précédemment, la concentration de souche probiotique atteignant l'intestin vivante est conditionnée par la quantité ingérée et le pourcentage de survie. Rapidement dans l'estomac, la majorité des souches sont détruites car peu de souches sont capables de supporter des indices de pH très faible (pH 1.5-2.0 pendant le jeûne et de 4.0-5.0 après un repas).

Ensuite, peu de souches ont la capacité d'adhérer aux muqueuses grâce à leurs adhésines et prendre part intégrante au microbiote.

Les spécialités les plus connues, les plus utilisées et commercialisées ne sont pas forcément les meilleures du point de vue pharmacocinétique car elles ne sont parfois pas dotées de formules galéniques leurs permettant de résister aux acides du tube digestif.

Lors d'études de spécialité probiotique, qui consistait à récupérer les selles de sujets, il a été comptabilisé peu de souche vivante et le dénombrement des souches révélait que peu de souches avaient réussi à s'implanter. La persistance dans les fèces semble dépendre du nombre de doses administrées plutôt que du nombre de bactéries dans une dose. Suite aux nombreuses discordances entre toutes les études disponibles, il est important de standardiser les doses, le dénombrement des probiotiques ainsi que les méthodes d'étude (206).

Une identification stricte des souches est d'une importance cruciale pour la sécurité des consommateurs et doit être faite dès l'élaboration des produits. Cette identification permettra de prédire la stabilité, la croissance et les propriétés des souches employées.

Une étude microbiologique sur 25 spécialités probiotiques a été réalisée et a montré que certaines spécialités contenaient des micro-organismes qui n'étaient pas indiquées sur l'étiquette du produit. La présence de ces microorganismes est inacceptable et indique un contrôle insuffisant de la production ou des procédures de contrôle inadaptées (207).

De plus, une autre étude a révélé qu'une grande partie des spécialités probiotiques étaient mal étiquetées, que le consommateur manquait d'information concernant les souches ainsi que sur les excipients employés lors de la fabrication qui pouvait parfois être considéré comme un allergène comme les protéines de lait (208).

5.4. Limite des études

Premièrement, même si la recherche concernant les probiotiques s'est accélérée ces dernières années, il est regrettable que certains produits obtiennent le label de probiotique en n'ayant pas subi des contrôles stricts lors d'études sérieuses sur l'être humain.

Plusieurs modèles d'études sont disponibles afin d'étudier les mécanismes d'action d'une souche, sa capacité à résister au passage de l'estomac et de l'intestin grêle, aux acides biliaires et pancréatique, sa capacité à adhérer aux muqueuses intestinales et s'implanter dans le microbiote autochtone.

Le modèle *in vitro* est le plus utilisé étant le plus rapide et le moins couteux ; il divise en plusieurs étapes fictives et indépendantes les différents processus de digestion. Cependant ce modèle ne tient pas compte du phénomène de digestion lié à l'alimentation et la variation constante des paramètres de digestion.

Il existe néanmoins des modèles *in vitro* dynamique, aussi simple d'utilisation et rapide, qui se rapprochent plus de la réalité en mimant les liquides digestifs et en faisant varier les différents paramètres de digestion.

Toutefois, ces modèles *in vitro* sont dans l'incapacité d'étudier l'adhésion des souches probiotiques aux muqueuses digestives ni d'estimer approximativement leurs taux de survie finale.

Malgré un cout élevé, des problèmes éthiques et des difficultés concernant le recrutement des patients, les modèles *in vivo* ont l'avantage de permettre d'observer la survie des souches probiotiques dans leurs environnements réels (209).

Deuxièmement, il a été malheureusement documenté que certains produits probiotiques ne respectaient pas le type, ni le nombre d'organismes vivants, qu'ils étaient censés contenir afin d'obtenir un effet bénéfique pour la santé.

Comme nous l'avons vue précédemment la quantité est primordiale afin d'obtenir une efficacité. Étant donné que l'on suppose que les souches probiotiques doivent être vivantes afin d'exercer la majorité de leurs effets bénéfiques, le fort pourcentage de souches mortes retrouvées dans les préparations pourrait avoir un impact sur leurs actions présumées.

La qualité des souches est aussi problématique sachant qu'il a été documenté que la survie des souches probiotiques contenue dans les formulations en sachet vrac ou en capsule était faible du fait de leur grande sensibilité à l'oxygène, leurs faibles tolérances aux acides digestifs et leurs différentes exigences nutritionnelles. Il n'existe à ce jour aucune méthode standardisée de dénombrement des souches probiotiques.

Pour terminer, il a été retrouvé chez certains produits probiotiques étudiés une différence notable entre les effets prouvés par les études et ce que le marketing affirme (206).

Actuellement les probiotiques souffrent d'une mauvaise réputation auprès d'une partie de la communauté scientifique, afin de remédier à cela, les études devraient être plus rigoureuses, les résultats plus robustes et reproductibles en tenant compte de la sécurité des consommateurs.

Des essais de grandes envergures randomisés, en double aveugle et de préférence dépourvus d'intérêts commerciaux et pécunier devrait être mis en place.

Les allégations de santé devraient être basées sur des faits et les paramètres étudiés devraient être hiérarchisés en tenant comptes des différences interindividuelles.

Même s'ils sont rares, les effets indésirables devraient être mieux étudiés, signalés et publiés. L'évaluation impartiale des risques et des avantages par les médecins et les pharmaciens doit être encouragée afin d'améliorer la prise de décisions et la prise en charge des patients.

Les données récoltées lors d'études mondiales doivent être rendues facilement accessibles et partagées afin de permettre un effort de collaboration globale afin d'obtenir des résultats reproductibles et cohérents.

6. Prise en charge à l'officine

6.1. Exemples de spécialités disponibles en officine

Aujourd'hui en France, la plupart des probiotiques disponibles sur le marché sont des compléments alimentaires.

D'après la définition, les compléments alimentaires sont considérés comme « 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 ».

Par conséquent, les compléments alimentaires ne sont pas considérés comme des médicaments, ils ne peuvent prétendre guérir ou traiter une pathologie, ils possèdent simplement des « allégations de santé » contrairement aux médicaments qui possèdent des « allégations thérapeutiques ».

Quelques spécialités probiotiques ont obtenu le statut de médicament et possèdent une AMM dans le cadre d'un complément de prise en charge de la réhydratation ou des mesures diététiques de la diarrhée de l'adulte ou de l'enfant de plus de 6 ans tel que Ultra-levure® et Lacteol® et dans la prise en charge des vulvovaginite tel que Trophigil®(210).

Dans cette partie, nous étudierons donc cinq compléments alimentaires disponibles en pharmacie et indiqués dans la prise en charge de l'anxiété et des troubles de l'humeur et deux spécialités destinées aux seniors également disponibles en pharmacie.

A l'heure actuelle, aucun produit ne possède des allégations dans la prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer.

Quelques produits affirment avoir une composition en probiotiques adaptée aux seniors, afin d'améliorer les symptômes de ballonnements, troubles de la digestion, bien-être général et cognitif. Cependant, aucune étude fiable n'a prouvé leur réel intérêt chez les seniors.

6.1.1. Prise en charge du stress

a) BioticP3 Stress®

<p><u>Laboratoire :</u> Aragan</p> <p><u>Forme et quantité :</u> 60 gélules résistantes à l'acide gastrique et aux sucs biliaires</p> <p><u>Souches :</u> Pour 6 gélules : 6 milliards UFC</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Bifidobacterium bifidum R0071</i>- <i>Bifidobacterium longum R0175</i>- <i>Lactobacillus helveticus R0052</i> <p><u>Autres composants :</u> Pour 6 gélules</p> <ul style="list-style-type: none">- Magnésium (Glycérophosphate et Bisglycinate) 213mg- L-Arginine 402mg- Taurine 210mg- Zinc (Bisglycinate) 10mg- L-Glutathion réduit 50mg- Sélénium 50µg- Vitamine B1 1,1mg- Vitamine B3 16mg- Vitamine B5 6,5mg- Vitamine B6 1,4mg- Vitamine B8 50µg- Vitamine B9 200µg <p><u>Posologies :</u> 2 à 6 gélules par jours</p> <p>Pendant 10 à 30 jours</p> <p><u>Indications :</u> Aide à lutter contre le stress, psychique, physique ou oxydatif. Formulation qui résiste à l'acidité gastrique et aux sucs biliaires</p> <p><u>Précautions d'emploi :</u> Non</p> <p><u>Conseils :</u> À prendre en dehors des repas, avaler avec un verre d'eau</p> <p><u>Statut réglementaire :</u> CA</p>	 <p>The image shows the packaging of BioticP3 Stress P.O. dietary supplement. The box is purple and white, featuring the product name 'BIOTIC·P3® STRESS P.O.' at the top. It highlights '60 gélules'. Below this, there are several icons and text boxes: 'MAGNÉSIUM 2 SOURCES' (Glycérophosphate de magnésium, Bisglycinate de magnésium); 'FERMENTS LACTIQUES 3 SOUCHES' (Bifidobacterium bifidum R0071, Bifidobacterium longum R0175, Lactobacillus helveticus R0052); 'ACIDES AMINÉS' (L-Arginine & Taurine); 'OLIGO-ÉLÉMENTS' (Sélénium & Zinc); 'TRIPEPTIDE' (L-Glutathion réduit); and 'VITAMINES' (B1, B3, B5, B6, B8, B9). The box also includes logos for 'ÉTUDES CLINIQUES' (with a circular icon), 'INSTITUT ROSELL' (with a hexagonal icon), and a stylized capsule icon. At the bottom, it says 'ARAGAN CONSERVATION - PROTECTION PAR LE FRAIS SYNERGIE - MAGNÉSIUM & FERMENTS LACTIQUES GALÉNIQUE - ENROBAGE GASTRO-RÉSISTANT QUALITÉ - SOUCHES ROSELL® DOCUMENTÉES'.</p> <p><u>Avantages :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Laboratoire français, spécialisé dans les compléments alimentaires en vente en pharmacie- Souches en quantités suffisantes- Souches ayant des bénéfices documentés- Durée du traitement adéquate aux recommandations- Galénique qui résiste aux sucs gastriques- Protection des souches par le froid <p><u>Inconvénients :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Nombres de prises par jours importants- Présence de beaucoup d'autres composants qui biaissent les effets des probiotiques
---	---

b) ProbiavanceS3®

Laboratoire : Innovance Ysonut

Forme et quantité : 30 gélules d'origine végétale gastro-résistantes

Souches : Pour 1 gélule : 3 milliards UFC

- *Lactobacillus helveticus*
- *Bifidobacterium longum*

Autres composants : Pour 1 gélule

- Extrait de safran 35mg
dont crocines 0,7mg
dont safranal 0,7mg
- Magnésium 62,7mg
- Manganèse 0,3mg
- Vit. B6 0,2mg

Posologie : 1 gélule par jour

Pendant 1 à 3 mois

Indications :

- Stress – Anxiété - Troubles du sommeil
- Dépression, Troubles de l'humeur
- Fatigue chronique avec anxiété
- Troubles intestinaux en relation avec le stress (maux de ventre, diarrhées...)
- Tous types de manifestations physiques liées au stress (tachycardie, eczéma etc.)
- Maladies inflammatoires chroniques

Précautions d'emploi :

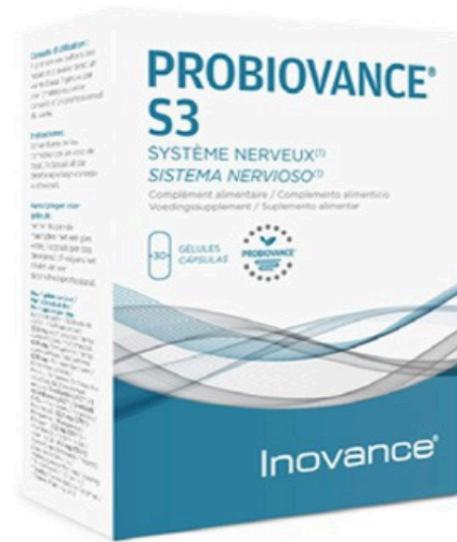
À conserver au froid.

Présence de lait et dérivés, de soja et dérivés

Conseils :

À prendre de préférence pendant le repas, avec un grand verre d'eau.

Statut réglementaire : CA



Avantages :

- Conception et fabrication en France
- Souches en quantités suffisantes
- Souches de qualité, sélectionnées suite à des études internationales de viabilité et d'efficacité
- Résistance gastro-intestinale prouvée par des études (100% de survie après 30 minutes à pH4)
- Sécurité et innocuité des souches certifié par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments)
- Produit stable à température ambiante
- Dénombrement des souches par un organisme indépendant
- Gélules d'origine végétale
- Une prise unique par jour

Inconvénients :

- Autres composants qui biaisen les effets des probiotiques
- Présence de de lait et dérivés, de soja et dérivés

c) Bion Équilibre®

Laboratoire : Merck

Forme et quantité : 30 comprimés

Souches : Pour 1 gélule : 10^7 UFC

- *Lactobacillus gasseri*
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Bifidobacterium longum*

Autres composants : Pour 1 gélule

- Vitamine A 400µg
- Vitamine B1 1,1mg
- Vitamine B2 1,4mg
- Vitamine B3 8mg
- Vitamine B5 6mg
- Vitamine B6 1,4mg
- Vitamine B8 50µg
- Vitamine B9 200µg
- Vitamine B12 2,5µg
- Vitamine C 60mg
- Vitamine D 5µg
- Zinc 5mg
- Fer 3mg
- Sélénium 50µg
- Magnésium 100mg

Posologie : 1 gélule par jour

Pendant 1 mois minimum

Indications :

- Maintenir un métabolisme énergétique normal,
- Maintenir des fonctions psychologiques normales

Précautions d'emploi :

- Non recommandé chez la femme enceinte,
- Ne pas utiliser en cas d'intolérance ou d'allergie à l'un des ingrédients,
- Éviter l'utilisation concomitante d'autres produits contenant de la vitamine A
- Traces de protéines de lait, de soja, de poisson et de phénylalanine

Conseils :



Avantages :

- Souches probiotiques brevetées
- Une prise par jour
- Durée du traitement adéquate aux recommandations

Inconvénients :

- Quantité insuffisante dans une gélule
- Marque ombrelle qui peut fausser le jugement du patient
- Pas de formulation de gastro-résistance
- Présence de beaucoup d'autres composants dont des additifs
- Laboratoire difficile à contacter et études non disponibles
- Non recommandé chez la femme enceinte
- Présence de traces de protéines de lait, de soja, de poisson et de phénylalanine

À prendre de préférence le matin avec un grand verre d'eau.

Statut réglementaire : CA

6.1.2. Prise en charge des troubles de l'humeur

a) Florinae®

Laboratoire : Effinov

Forme et quantité : 30 gélules d'origine végétale

Souches : Pour 1 gélule : 3 milliards UFC

- *Lactobacillus helveticus*
- *Bifidobacterium longum*

Autres composants : Pour 1 gélule

- Extrait de safran 30mg
Dont safranal 0,6mg
Dont crocine 0,9mg

Posologie : 1 gélule par jour

Pendant 1 mois minimum

Indications :

- Troubles de l'humeur
- Irritabilité

Précautions d'emploi :

A conserver au frais

Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes, aux enfants (< 8 ans).

Déconseillé aux personnes sous antidépresseurs

Conseils : 1 gélule par jour, de préférence le matin à jeun.

Statut réglementaire : CA



Avantages :

- Laboratoire français, spécialisé en micro nutrition
- Quantité suffisante dans une gélule
- Une prise par jour
- Gélule d'origine végétale
- Durée du traitement adéquate aux recommandations
- Souches rigoureusement sélectionnées, documentés
- Étude préclinique randomisée en double aveugle versus placebo réalisée
- Seul laboratoire en micro nutrition ayant été récompensé par le Ministère de la Recherche et l'Enseignement Supérieur lors du concours national des entreprises innovantes
- Contrôle qualité rigoureux

Inconvénients :

- Présence d'un autre composant qui biaise les effets des probiotiques
- Étude d'efficacité réalisé chez des sujets sains

b) Psychobiotiques complexe®

Laboratoire : Vitall+

Forme et quantité : 30 gélules d'origine végétale, gastro-résistantes

Souches : Pour 1 gélule : 20 milliards UFC

- *Bifidobacterium infantis* – 5 milliards UFC
- *Lactobacillus helveticus* – 5 milliards UFC
- *Lactobacillus rhamnosus* – 5 milliards UFC
- *Lactobacillus acidophilus* – 5 milliards UFC

Autres composants : Pour 1 gélule

- Vitamine B6 (Pyridoxine HCl) 6mg
- Vitamine B9 200µg

Posologie : 1 gélule par jour

Indications :

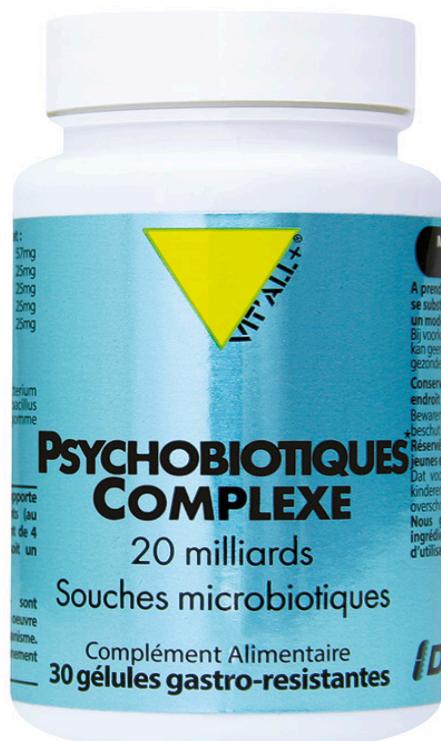
Pas d'indications

Précautions d'emploi :

- Conserver à température ambiante (15°C-25°C) dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.

Conseils : 1 gélule par jour, en dehors des repas

Statut réglementaire : CA



Avantages :

- Laboratoire français
- Une prise par jour
- Gélule végétale gastro-résistantes
- Conservation à température ambiante
- Pas de suremballage

Inconvénients :

- Quantité supérieure aux recommandations qui n'a pas d'intérêts
- Disponible en pharmacie mais aussi en magasins de vente de produits naturels et biologiques
- Présence d'autres composants qui biaissent les effets des probiotiques
- Pas de durée de traitement
- Pas d'indications
- Nom trop évocateur qui revendique des allégations de santé

6.1.3. Spécialités destinées aux seniors

a) Bion3 Senior®

Laboratoire : Merck

Forme et quantité : 80 comprimés

Souches : Pour 1 gélule : 10^7 UFC

- *Lactobacillus gasseri*
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Bifidobacterium longum*

Autres composants : Pour 1 gélule

- Vitamine A 800µg
- Vitamine B1 1,4mg
- Vitamine B2 1,6mg
- Vitamine B3 18mg
- Vitamine B5 6mg
- Vitamine B6 2mg
- Vitamine B8 150µg
- Vitamine B9 200µg
- Vitamine B12 1µg
- Vitamine C 60mg
- Vitamine D 5µg
- Vitamine E 10mg
- Iode 100µg
- Chrome 25µg
- Zinc 5mg
- Fer 5mg
- Sélénium 30µg
- Molybdène 25µg
- Manganèse 0,4mg
- Ginseng extrait 20mg
- Myrtille extrait 1mg
- Lutéine 100µg

Posologie : 1 gélule par jour

Pendant 1 à 2 mois

Indications :

Chez le senior

- Stress
- Surmenage
- Sédentarité
- Fatigue passagère
- Alimentation déséquilibrée

Précautions d'emploi :



Avantages :

- Une prise par jour
- Durée de traitement adéquate aux recommandations
- Une gélule par jour
- Souches brevetées

Inconvénients :

- Quantité pour une gélule insuffisante
- Marque ombrelle qui peut fausser le jugement du patient
- Pas de formulation de gastro-résistance
- Présence de beaucoup d'autres composants dont des d'additifs
- Laboratoire difficile à contacter et études non disponibles
- Non recommandé chez la femme enceinte
- Présence de traces de protéines de lait, de soja, de poisson et de phénylalanine
- Contient du Ginseng : interaction possible en cas d'hypertension ou par traitement anti-vitamine K

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Non recommandé chez la femme enceinte- Ne pas utiliser en cas d'intolérance ou d'allergie à l'un des ingrédients- Éviter l'utilisation concomitante d'autres produits contenant de la vitamine A- Traces de protéines de lait, de soja, de poisson et de phénylalanine- Conservez dans un endroit sec à l'abri de la chaleur- Contient du Ginseng : interaction possible en cas d'hypertension ou par traitement anti-vitamine K <p><u>Conseils :</u>
À prendre de préférence le matin avec un grand verre d'eau.</p> <p><u>Statut réglementaire :</u> CA</p> | |
|--|--|

b) Bactiol Senior®

Laboratoire : Metagenics

Forme et quantité : 30 ou 60 comprimés

Souches : Pour 1 gélule : 5 milliards UFC

- *Bifidobacterium lactis* HN019

Autres composants : Pour 1 gélule

- Vitamine D 5µg

Posologie : 1 gélule par jour

Pas de durée de traitements recommandés

Indications :

Chez le senior

- Maintien des défenses naturelles

Précautions d'emploi :

Pas de précautions d'emplois fournit par le laboratoire

Conseils :

Ne contient pas de lactose, ni de soja, ni de gluten

Statut réglementaire : CA

Bactiol® Senior

Natuurlijke weerstand*
Défenses naturelles*

5 milliard bactéries
5 milliards de bactéries

30 gélules
Metagenics

8 jours d'usage

* levier et la
** contenu de la vit. D

Avantages :

- Quantité suffisante dans une gélule
- Une prise par jour
- Souche présente dans de nombreuses études
- Stable à température ambiante
- Ne contient pas de lactose, ni de soja, ni de gluten

Inconvénients :

- La mention « senior » n'a pas de réels intérêts au vu de la composition
- Pas d'études précises sur l'efficacité de la formulation
- Présence d'additifs

Suite à la présentation de ces quelques exemples de spécialités disponibles en pharmacie, il est important de noter que le choix d'un probiotique pour son patient doit être un choix éclairé en dépit de tous les arguments de vente que les laboratoires revendiquent.

Il est important de comparer les différents laboratoires et les différentes compositions des spécialités, avec un regard aiguisé de professionnel de santé.

Les compléments alimentaires sont restés trop longtemps sans cadres législatif et réglementaire propres. Actuellement, de nombreux textes de lois permettent de maintenir leur encadrement et leur nouveau cadre législatif tend à être de plus en plus strict.

Conclusion

Il y a peu de temps encore, le microbiote était peu connu. Désormais, il constitue un élément incontournable de notre organisme. De nombreux chercheurs le considèrent même comme un organe à part entière.

En ce qui concerne les pathologies du SNC, leurs prises en charge représentent des coûts directs et indirects parmi les plus importants dans le monde.

De nombreuses prévisions prédisent une augmentation de leur prévalence dans les prochaines années sachant que le taux de réponse aux traitements n'est que de 60%. D'autant plus que le taux de résistance aux traitements et les taux de rechutes et de récidives ne cessent de croître (211).

Les facteurs de résistance aux traitements peuvent être d'ordre clinique, pharmacocinétique, pharmacodynamique et pharmacologique. Il convient également d'inclure la part de variabilité interindividuelle (en termes d'efficacité et de tolérance) qui peut relever de facteurs généraux comme l'inflammation mais aussi être directement en lien avec le SNC, notamment par le biais du microbiote intestinal qui peut l'influencer dans son développement et son fonctionnement.

Comme nous avons pu le constater, le microbiote est de plus en plus considéré comme un partenaire symbiotique de l'hôte et contribuerait au maintien de son état de santé général optimal.

Les nouvelles techniques d'approches métagénomiques ont permis de belles découvertes concernant le fonctionnement du microbiote intestinal et ont permis de mieux appréhender sa complexité. Grâce à celles-ci, de nouvelles thérapeutiques ciblant le microbiote pourraient être développées.

Les traitements, à base de souches probiotiques, ont déjà fait leurs preuves dans le cadre de la prise en charge des troubles digestifs. Toutefois, en dépit de résultats qui semblent prometteurs sur modèle animal, l'efficacité des probiotiques dans la prise en charge de l'anxiété, des troubles dépressifs, de la maladie de Parkinson et de la maladie d'Alzheimer reste à prouver et est encore très controversée. Il est important de souligner, qu'à l'heure actuelle, dans chacune des pathologies abordées dans cette thèse, aucune étude n'a comparé les effets des probiotiques *versus* un traitement de référence. De plus, dans le futur, si l'efficacité des probiotiques est significativement prouvée, il semblerait judicieux de tester leur efficacité en complément d'un traitement de référence. Ce qui n'a pas encore été réalisé.

Même si le rapport bénéfice/risque de la prise de probiotique reste favorable puisqu'elle ne s'accompagne pas d'effets indésirables importants à court et moyen termes, la communauté scientifique reste toutefois méfiante étant donné que l'efficacité d'un traitement par probiotique dépend majoritairement de la souche probiotique, de la quantité administrée et de la durée du traitement. De plus, les effets à long terme restent encore inconnus notamment sur la prise de poids.

Ainsi, bien que leurs bénéfices semblent attrayants, il est important de conserver un œil critique sur leur utilisation en pratique.

En complément de l'utilisation des probiotiques, l'amélioration du régime alimentaire pourrait également être un facteur clé dans la prise en charge complémentaire des troubles du SNC et applicable à l'officine.

En effet, la modification du régime alimentaire s'accompagne inévitablement de la métamorphose du microbiote. Une étude a même révélé que la mise en place pendant 1 mois d'un régime riche en fibres et pauvres en graisses saturées diminuait de 38% le taux plasmatique d'endotoxines sécrétées par le microbiote intestinal (212).

Il est donc important d'accompagner le conseil officinal des règles hygiéno-diététiques qui consistent à favoriser un rythme de vie sain (qualité du sommeil, activité sportive régulière) et une alimentation riche en fibres, pauvre en graisses insaturées et accompagnée d'aliments antioxydants (myrtille, cacao, thé vert) qui favorisent l'implantation et le développement des souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Pour conclure, la recherche sur l'implication du microbiote dans l'apparition, le développement et les traitements des pathologies du SNC abordée dans cette thèse n'est qu'à son commencement.

Malgré de premiers résultats prometteurs sur le microbiote intestinal et les pathologies du SNC, peu d'études ont été concluantes concernant l'utilisation des probiotiques chez l'homme. Au vu des bénéfices esquissés dans le cadre de ces études, il apparaît donc essentiel de s'y intéresser plus finement, afin de conforter la place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique, si ces résultats venaient à être confirmés à plus large échelle.

Nous sommes à l'aube d'une toute nouvelle approche et prise en charge globale du patient dans son entiereté, agissant non seulement en aval, sur le traitement des pathologies, mais également en amont, sur leur prévention, axe encore trop peu développé dans notre système de santé principalement orienté sur l'axe curatif. Il serait donc intéressant d'intervenir sur les facteurs déterminants du microbiote afin de prévenir ses perturbations et ainsi retarder ses conséquences.

Les futures années promettent d'être riches de connaissances, d'innovations et de recherches cliniques mondiales à grande échelle où le pharmacien a tout son rôle à jouer, en apportant un véritable œil critique dans l'analyse des études et spécialités qui seront amenées à se développer, mais également en accompagnant ses patients au quotidien, grâce à un conseil avisé et personnalisé, en recommandant les souches et spécialités le plus adaptées à chacun de ses patients.

Bibliographie

1. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
2. Marteau Philippe, Doré Joel. Le microbiote intestinal un organe à part entière. Editions John Libbey Eurotext. John Libbey;
3. chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunite/le-microbiote/pdf/chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf>
4. Lagier J-C, Khelaifia S, Alou MT, Ndongo S, Dione N, Hugon P, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics. *Nat Microbiol.* déc 2016;1(12):16203.
5. microbiote-echos-44-bd-1.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <http://coeuracorps.info/content/uploads/2015/12/microbiote-echos-44-bd-1.pdf>
6. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
7. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin Biol.* sept 2010;34(4):7-16.
8. Boclé J-C. Coordination scientifique /Scientific coordination. :128.
9. Intestinal Flora and Aging. *Nutr Rev.* 50(12):9.
10. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med.* 21 mai 2014;6(237):237ra65-237ra65.
11. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med.* févr 2012;17(1):2-11.
12. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section. *Curr Microbiol.* oct 2005;51(4):270-4.
13. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract.* déc 2015;30(6):734-46.
14. 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. *Gastroentérologie Clin Biol.* mai 2007;31(5):533-42.
15. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2 oct 2017;5(4):e1373208.
16. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *PEDIATRICS.* 1 août 2006;118(2):511-21.
17. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 1 juill 2017;171(7):647.
18. Claesson MJ. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. :8.
19. Bartosch S, Fite A, Macfarlane GT, McMurdo MET. Characterization of Bacterial Communities in Feces from Healthy Elderly Volunteers and Hospitalized Elderly Patients by Using Real-Time PCR and Effects of Antibiotic Treatment on the Fecal Microbiota. *Appl Environ Microbiol.* juin 2004;70(6):3575-81.
20. Drago L, Toscano M, Rodighiero V, De Vecchi E, Mogna G. Cultivable and Pyrosequenced Fecal Microflora in Centenarians and Young Subjects: *J Clin Gastroenterol.* oct 2012;46:S81-4.
21. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 31 janv

2013;368(5):407-15.

22. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. janv 2015;517(7533):205-8.
23. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2 oct 2017;5(4):e1373208.
24. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cah Nutr Diét*. 2007;9.
25. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res*. mars 2013;69(1):52-60.
26. Baron SF, Hylemon PB. Biotransformation of Bile Acids, Cholesterol, and Steroid Hormones. In: Mackie RI, White BA, éditeurs. *Gastrointestinal Microbiology* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1997 [cité 15 déc 2020]. p. 470-510. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-4111-0_13
27. Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroentérologie Clin Biol*. sept 2010;34:S16-22.
28. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the Human Large Intestine: Its Physiologic Consequences and the Potential Contribution of Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:S120-7.
29. 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.
30. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci*. 17 août 2010;107(33):14691-6.
31. Zimmer J, Lange B, Frick J-S, Sauer H, Zimmermann K, Schwierz A, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr*. janv 2012;66(1):53-60.
32. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juill 2010;51(1):77-84.
33. De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both?: The microbiota-gut-brain axis. *J Physiol*. 15 juill 2014;592(14):2989-97.
34. Lyte M, Vulchanova L, Brown DR. Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa–bacteria interactions. *Cell Tissue Res*. janv 2011;343(1):23-32.
35. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*. oct 2014;159(3):514-29.
36. Shimizu K, Ogura H, Hamasaki T, Goto M, Tasaki O, Asahara T, et al. Altered Gut Flora Are Associated with Septic Complications and Death in Critically Ill Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Dig Dis Sci*. avr 2011;56(4):1171-7.
37. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea. *J Infect Dis*. févr 2008;197(3):435-8.
38. Iida N, Dzutsev A, Stewart CA, Smith L, Bouladoux N, Weingarten RA, et al. Commensal Bacteria Control Cancer Response to Therapy by Modulating the Tumor Microenvironment. *Science*. 22 nov 2013;342(6161):967-70.
39. Al-Hazzani W, Alenzi F, Jaeschke R, Moayyedi P, Cook DJ. Proton Pump Inhibitors Versus Histamine 2 Receptor Antagonists For Stress Ulcer Prophylaxis In Critically Ill Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. In American Thoracic Society; 2012. p. A2562-A2562.
40. Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, Zaninelli A, Di Mario F, Seripa D, et al. The Prevalence of Diarrhea and Its Association With Drug Use in Elderly Outpatients: A Multicenter Study. *Am J*

Gastroenterol. nov 2008;103(11):2816-23.

41. Fond G, Chevalier G. Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie. Inf Psychiatr. 2016;92:7.
42. 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.
43. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. févr 2012;9(2):88-96.
44. Bejaoui M, Sokol H, Marteau P. Targeting the Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Critical Evaluation of Current Concepts and Moving to New Horizons. Dig Dis. 2015;33(Suppl. 1):105-12.
45. Normand S, Secher T, Chamaillard M. La dysbiose, une nouvelle entité en médecine ? médecine/sciences. juin 2013;29(6-7):586-9.
46. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
47. Bhattacharai Y, Kashyap PC. Germ-Free Mice Model for Studying Host–Microbial Interactions. In: Proetzel G, Wiles MV, éditeurs. Mouse Models for Drug Discovery [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2016 [cité 31 mai 2021]. p. 123-35. (Methods in Molecular Biology; vol. 1438). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3661-8_8
48. Lyte JM, Proctor A, Phillips GJ, Lyte M, Wannemuehler M. Altered Schaedler flora mice: A defined microbiota animal model to study the microbiota-gut-brain axis. Behav Brain Res. janv 2019;356:221-6.
49. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice. Gastroenterology. août 2011;141(2):599-609.e3.
50. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. J Evid-Based Integr Med. 1 janv 2020;25:2515690X2095722.
51. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. Front Psychiatry. 13 mars 2018;9:44.
52. Neelima, Sharma R, Rajput YS, Mann B. Chemical and functional properties of glycomacropeptide (GMP) and its role in the detection of cheese whey adulteration in milk: a review. Dairy Sci Technol. janv 2013;93(1):21-43.
53. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. Curr Opin Pharmacol. déc 2013;13(6):935-40.
54. Beaver MH, Wostmann BS. Histamine and 5-Hydroxytryptamine in the intestinal tract of germ-free animals, animals harbouring one microbial species and conventional animals. Br J Pharmacol Chemother. déc 1962;19(3):385-93.
55. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. Cell. avr 2015;161(2):264-76.
56. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, Kimura-Todani T, Miyata N, Zhang X-T, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. Tache Y, éditeur. PLOS ONE. 6 juill 2017;12(7):e0180745.
57. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenilines: Tryptophan’s metabolites in exercise, inflammation, and mental health. Science. 28 juill 2017;357(6349):eaaf9794.
58. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynureniline pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. Neuropharmacology. janv 2017;112:399-412.
59. Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, Aiba Y, Kurihara S, Sawaki E, et al. Impact of Intestinal Microbiota on Intestinal Luminal Metabolome. Sci Rep. déc 2012;2(1):233.
60. Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, Uribe G, Fu Y, Oezguen N, et al. GABA producing Bifidobacterium dentium modulates visceral sensitivity in the intestine. Neurogastroenterol Motil. janv 2017;29(1):e12904.

61. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* avr 2015;63:1-9.
62. Troubles anxieux graves , ALD n° 23, HAS, 2007.
63. Martin P. Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété - Designing novel anxiolytic drugs: from receptors to ligands? *Mise Au Point.* 2006;10.
64. Recommandations Trouble anxieux généralisé [Internet]. VIDAL. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
65. Trouble anxieux généralisé - MedG, Petite Encyclopédie Médicale [Internet]. MedG. 2018 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.medg.fr/trouble-anxieux-generalise/>
66. Résumé des caractéristiques du produit - BUSPIRONE MYLAN 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61964472&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
67. de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev.* déc 2017;83:458-71.
68. Jašarević E, Howard CD, Morrison K, Misic A, Weinkopff T, Scott P, et al. The maternal vaginal microbiome partially mediates the effects of prenatal stress on offspring gut and hypothalamus. *Nat Neurosci.* août 2018;21(8):1061-71.
69. Zijlmans MAC, Korpela K, Riksen-Walraven JM, de Vos WM, de Weerth C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology.* mars 2015;53:233-45.
70. Duran-Pinedo AE, Solbiati J, Frias-Lopez J. The effect of the stress hormone cortisol on the metatranscriptome of the oral microbiome. *Npj Biofilms Microbiomes.* déc 2018;4(1):25.
71. Molina-Torres G, Rodriguez-Arrastia M, Roman P, Sanchez-Labracia N, Cardona D. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav Pharmacol.* avr 2019;30(2 and 3):187-200.
72. Gautam A, Kumar R, Chakraborty N, Muhie S, Hoke A, Hammamieh R, et al. Altered fecal microbiota composition in all male aggressor-exposed rodent model simulating features of post-traumatic stress disorder. *J Neurosci Res.* juill 2018;96(7):1311-23.
73. Maltz RM, Keirsey J, Kim SC, Mackos AR, Gharaibeh RZ, Moore CC, et al. Prolonged restraint stressor exposure in outbred CD-1 mice impacts microbiota, colonic inflammation, and short chain fatty acids. Chamaillard M, éditeur. *PLOS ONE.* 9 mai 2018;13(5):e0196961.
74. Wiley NC, Dinan TG, Ross RP, Stanton C, Clarke G, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *J Anim Sci.* 2017;95(7):3225.
75. Armario A. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: What can it Tell us About Stressors? *CNS Neurol Disord - Drug Targets.* 1 oct 2006;5(5):485-501.
76. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* mai 2013;36(5):305-12.
77. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
78. Sladana P. Haute Autorité de santé. 2017;45.
79. Mullins N, Lewis CM. Genetics of Depression: Progress at Last. *Curr Psychiatry Rep.* août 2017;19(8):43.
80. Recommandations Dépression [Internet]. VIDAL. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
81. da Silva AG, Baldaçara L, Cavalcante DA, Fasanella NA, Palha AP. The Impact of Mental Illness Stigma on Psychiatric Emergencies. *Front Psychiatry.* 19 juin 2020;11:573.
82. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, et al. Effects of Psychological, Environmental and Physical Stressors on the Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 11 sept 2018;9:2013.
83. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, Vanormelingen C, Verschueren S, Houben E, et al.

- Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. août 2014;63(8):1293-9.
84. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, Ramos L, Rezzi S, Martínez C, et al. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability: Gender-dependent intestinal response. *Neurogastroenterol Motil*. août 2012;24(8):740-e349.
85. lomax a. e., sharkey k. a., furness j. b. The participation of the sympathetic innervation of the gastrointestinal tract in disease states. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. août 2009 [cité 23 mars 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2982.2009.01381.x>
86. Grigoleit J-S, Kullmann JS, Wolf OT, Hammes F, Wegner A, Jablonowski S, et al. Dose-Dependent Effects of Endotoxin on Neurobehavioral Functions in Humans. Combs C, éditeur. PLoS ONE. 2 déc 2011;6(12):e28330.
87. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front Neurosci*. 14 janv 2020;13:1361.
88. Ohlsson L, Gustafsson A, Lavant E, Suneson K, Brundin L, Westrin Å, et al. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. *Acta Psychiatr Scand*. févr 2019;139(2):185-93.
89. de Punder K, Pruijboom L. Stress Induces Endotoxemia and Low-Grade Inflammation by Increasing Barrier Permeability. *Front Immunol* [Internet]. 15 mai 2015 [cité 23 mars 2021];6. Disponible sur: <http://www.frontiersin.org/Inflammation/10.3389/fimmu.2015.00223/abstract>
90. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. janv 2016;16(1):22-34.
91. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. mai 2009;65(9):732-41.
92. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. mars 2010;67(5):446-57.
93. Murakami T, Kamada K, Mizushima K, Higashimura Y, Katada K, Uchiyama K, et al. Changes in Intestinal Motility and Gut Microbiota Composition in a Rat Stress Model. *Digestion*. 2017;95(1):55-60.
94. Lok A, Mocking RJT, Ruhé HG, Visser I, Koeter MWJ, Assies J, et al. Longitudinal hypothalamic–pituitary–adrenal axis trait and state effects in recurrent depression. *Psychoneuroendocrinology*. juill 2012;37(7):892-902.
95. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. mars 2011;25(3):397-407.
96. Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H, et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci*. 27 mars 2018;115(13):E2960-9.
97. van de Guchte M, Blottière HM, Doré J. Humans as holobionts: implications for prevention and therapy. *Microbiome*. déc 2018;6(1):81.
98. Hughes ER, Winter MG, Duerkop BA, Spiga L, Furtado de Carvalho T, Zhu W, et al. Microbial Respiration and Formate Oxidation as Metabolic Signatures of Inflammation-Associated Dysbiosis. *Cell Host Microbe*. févr 2017;21(2):208-19.
99. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord*. juill 2012;139(2):126-40.
100. Pan J-X, Deng F-L, Zeng B-H, Zheng P, Liang W-W, Yin B-M, et al. Absence of gut microbiota during early life affects anxiolytic Behaviors and monoamine neurotransmitters system in the hippocampal of mice. *J Neurol Sci*. mai 2019;400:160-8.
101. Quigley EMM. Microflora Modulation of Motility. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 avr 2011;17(2):140-7.
102. guide_parcours_de_soins_parkinson HAS.
103. Mouvements anormaux-Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cen>

- neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle/mouvements-anormaux
104. MDS-UPDRS_French_Official_Translation_FINAL.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: https://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/MDS-UPDRS_French_Official_Translation_FINAL.pdf
 105. Recommandations Parkinson (maladie de) [Internet]. VIDAL. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 106. Bianchi Vincent, El Anbassi Sarra. Médicaments. De Boeck Supérieur s.a; (De Boeck).
 107. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, et al. Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. Oreja-Guevara C, éditeur. PLoS ONE. 1 déc 2011;6(12):e28032.
 108. Visanji NP, Marras C, Kern DS, Al Dakheel A, Gao A, Liu LWC, et al. Colonic mucosal - synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease. Neurology. 10 févr 2015;84(6):609-16.
 109. Grochowska M, Laskus T, Radkowski M. Gut Microbiota in Neurological Disorders. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). déc 2019;67(6):375-83.
 110. Clairembault T, Leclair-Visonneau L, Coron E, Bourreille A, Le Dily S, Vavasseur F, et al. Structural alterations of the intestinal epithelial barrier in Parkinson's disease. Acta Neuropathol Commun. déc 2015;3(1):12.
 111. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of parkinson's disease in Denmark: Helicobacter pylori, Parkinson's disease. Eur J Neurol. juin 2012;19(6):864-9.
 112. Schepers F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. Mov Disord. mars 2015;30(3):350-8.
 113. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. Mov Disord. sept 2015;30(10):1351-60.
 114. Julio-Pieper M, Bravo JA, Aliaga E, Gotteland M. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders - a controversial association. Aliment Pharmacol Ther. nov 2014;40(10):1187-201.
 115. Maladie d'Alzheimer - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 2 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 116. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. avr 2017;13(4):325-73.
 117. Bordet R. Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique - Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiniques. 2003;17:9.
 118. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. mai 2011;7(3):263-9.
 119. Troubles cognitifs du sujet âgé [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/troubles-cognitifs-du-sujet-age>
 120. Lanctôt KL, Herrmann N, Mazzotta P, Khan LR, Ingber N. GABAergic Function in Alzheimer's Disease: Evidence for Dysfunction and Potential as a Therapeutic Target for the Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia. Can J Psychiatry. juill 2004;49(7):439-53.
 121. Szablewski L. Human Gut Microbiota in Health and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 20 févr 2018;62(2):549-60.
 122. Lakhan SE, Caro M, Hadzimichalis N. NMDA Receptor Activity in Neuropsychiatric Disorders. Front Psychiatry [Internet]. 2013 [cité 9 avr 2021];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2013.00052/abstract>
 123. Brenner SR. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-l-Alanine (BMAA) which may be related to development

- of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses. *Med Hypotheses.* janv 2013;80(1):103.
124. Coulson EJ, Bartlett PF. An exercise path to preventing Alzheimer's disease: An Editorial Highlight on 'Exercise and BDNF reduce Ab production by enhancing α -secretase processing of APP'. *J Neurochem.* juill 2017;142(2):191-3.
 125. Carlino D, De Vanna M, Tongiorgi E. Is Altered BDNF Biosynthesis a General Feature in Patients with Cognitive Dysfunctions? *The Neuroscientist.* août 2013;19(4):345-53.
 126. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* juin 2013;18(6):666-73.
 127. Michalski B, Fahnestock M. Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease. *Mol Brain Res.* mars 2003;111(1-2):148-54.
 128. Fox M, Knapp LA, Andrews PW, Fincher CL. Hygiene and the world distribution of Alzheimer's disease. *Evol Med Public Health.* 2013;2013(1):173-86.
 129. Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, Geisler S, Fuchs D, Lanser L, et al. The Immunopathogenesis of Alzheimer's Disease Is Related to the Composition of Gut Microbiota. *Nutrients.* 25 janv 2021;13(2).
 130. Grochowska M, Laskus T, Radkowski M. Gut Microbiota in Neurological Disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* déc 2019;67(6):375-83.
 131. Gérard HC, Dreses-Werringloer U, Wildt KS, Deka S, Oszust C, Balin BJ, et al. Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae in the Alzheimer's brain. *FEMS Immunol Med Microbiol.* déc 2006;48(3):355-66.
 132. Franceschi F, Ojetto V, Candelli M, Covino M, Cardone S, Potenza A, et al. Microbes and Alzheimer' disease: lessons from *H. pylori* and GUT microbiota. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* janv 2019;23(1):426-30.
 133. Prandota J. Possible Link Between Toxoplasma Gondii and the Anosmia Associated With Neurodegenerative Diseases. *Am J Alzheimers Dis Dementiasr.* mai 2014;29(3):205-14.
 134. Wozniak M, Mee A, Itzhaki R. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol.* 2008;8.
 135. Garisch J, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(6):14.
 136. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2014;11(8):506-14.
 137. B. H. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. *Popul Fr Ed.* oct 1950;5(4):764.
 138. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. In: Stahl U, Donalies UEB, Nevoigt E, éditeurs. *Food Biotechnology [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008 [cité 23 nov 2020]. p. 1-66. (Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology; vol. 111). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/10_2008_097
 139. 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.
 140. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 janv 2010;107(1):228-33.
 141. Claesson MJ. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. :8.
 142. De Filippis F, Pasolli E, Ercolini D. The food-gut axis: lactic acid bacteria and their link to food, the gut microbiome and human health. *FEMS Microbiol Rev.* 1 juill 2020;44(4):454-89.
 143. Ross RP. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol.* 2016;7:9.
 144. Teame T, Wang A, Xie M, Zhang Z, Yang Y, Ding Q, et al. Paraprobiotics and Postbiotics of

Probiotic Lactobacilli, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review. *Front Nutr.* 22 oct 2020;7:570344.

145. Pais P, Almeida V. *Saccharomyces boulardii*: What Makes It Tick as Successful Probiotic? 2020;15.
146. Boclé J-C. Coordination scientifique /Scientific coordination. :128.
147. Pot B, Granette C. Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation. *Prat En Nutr.* juill 2015;11(43):10-6.
148. Ermolenko E, Rybalchenko O, Borshev Y, Tarasova E, Kramskaya T, Leontieva G, et al. Influence of monostrain and multistain probiotics on immunity, intestinal ultrastructure and microbiota in experimental dysbiosis. *Benef Microbes.* 2018;14.
149. Ekmekci I, von Klitzing E, Fiebiger U, Neumann C, Bacher P, Scheffold A, et al. The Probiotic Compound VSL#3 Modulates Mucosal, Peripheral, and Systemic Immunity Following Murine Broad-Spectrum Antibiotic Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 5 mai 2017;7:167.
150. Heimesaat MM. Fecal Microbiota Transplantation, Commensal *Escherichia coli* and *Lactobacillus johnsonii* Strains Differentially Restore Intestinal and Systemic Adaptive Immune Cell Populations Following Broad-spectrum Antibiotic Treatment. *Front Microbiol.* 2017;8:18.
151. Manuzak JA, Hensley-McBain T, Zevin S, Miller C, Cubas R, Agricola B, et al. Enhancement of Microbiota in Healthy Macaques Results in Beneficial Modulation of Mucosal and Systemic Immune Function. :10.
152. Rocha-Ramírez LM, Pérez-Solano RA, Castañón-Alonso SL, Guerrero SSM, Pacheco AR, Garibay MG, et al. Probiotic *Lactobacillus* Strains Stimulate the Inflammatory Response and Activate Human Macrophages. *J Immunol Res.* :15.
153. Kanmani P, Kim H. Functional capabilities of probiotic strains on attenuation of intestinal epithelial cell inflammatory response induced by TLR4 stimuli. :13.
154. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev.* août 2019;135:58-65.
155. Blackwood BP, Yuan CY, Wood DR, Nicolas JD, Grothaus JS, Hunter CJ. Probiotic *Lactobacillus* Species Strengthen Intestinal Barrier Function and Tight Junction Integrity in Experimental Necrotizing Enterocolitis. *J Probiotics Health.* avr 2017;5(1).
156. Lim S. *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota LPS production and inducing colon tight junction protein expression. :38.
157. van Beek A, Sovran B, Hugenholtz F, Meijer B, Hoogerland J, Mihailova V, et al. Supplementation with *Lactobacillus plantarum* WCFS1 Prevents Decline of Mucus Barrier in Colon of Accelerated Aging Ercc1 Δ 7 Mice. *Front Immunol.* 1 oct 2016;7.
158. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 mai 2013;110(22):9066-71.
159. Silva SD, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. :10.
160. Dimidi E, Christodoulides S, Frakos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 1 oct 2014;100(4):1075-84.
161. Jin L, Deng L, Wu W, Wang Z, Shao W, Liu J. Systematic review and meta-analysis of the effect of probiotic supplementation on functional constipation in children. *Medicine (Baltimore).* sept 2018;97(39):e12174.
162. Rao S, Simmer K, Patole S. Probiotic supplementation in neonates with major gastrointestinal surgical conditions: a systematic review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juin 2018;31(11):1517-23.
163. Kommineni S, Bretl DJ, Lam V, Chakraborty R, Hayward M, Simpson P, et al. Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract.

Nature. 29 oct 2015;526(7575):719-22.

164. Hammami R, Zouhir A, Le Lay C, Ben Hamida J, Fliss I. BACTIBASE second release: a database and tool platform for bacteriocin characterization. BMC Microbiol. 27 janv 2010;10(1):22.
165. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol. 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.
166. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. J Psychiatr Res. déc 2008;43(2):164-74.
167. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. Gut. 1 mars 2011;60(3):307-17.
168. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. Gastroenterology. juin 2013;144(7):1394-401, 1401.e1-4.
169. Messaoudi M, Viole N, Bisson J-F, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. Gut Microbes. juill 2011;2(4):256-61.
170. Wang H, Lee I-S, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. J Neurogastroenterol Motil. 30 oct 2016;22(4):589-605.
171. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterol Motil. août 2014;26(8):1155-62.
172. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. J Psychiatr Res. nov 2016;82:109-18.
173. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo W-S. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. J Affect Disord. mars 2018;228:13-9.
174. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. mars 2016;32(3):315-20.
175. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. Clin Nutr. avr 2019;38(2):522-8.
176. Majeed M, Nagabhushanam K, Arumugam S, Majeed S, Ali F. Bacillus coagulans MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. Food Nutr Res [Internet]. 4 juill 2018 [cité 28 avr 2021];62(0). Disponible sur: <http://www.foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/1218>
177. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. J Affect Disord. juin 2019;253:317-26.
178. Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L, et al. Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. Minerva Gastroenterol Dietol. juin 2011;57(2):117-21.
179. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. juin 2019;38(3):1031-5.
180. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. Ther Adv Gastroenterol. janv 2013;6(1):39-51.
181. Distrutti E, O'Reilly J-A, McDonald C, Cipriani S, Renga B, Lynch MA, et al. Modulation of Intestinal Microbiota by the Probiotic VSL#3 Resets Brain Gene Expression and Ameliorates the

- Age-Related Deficit in LTP. Sakakibara M, éditeur. PLoS ONE. 9 sept 2014;9(9):e106503.
182. Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, Scarpona S, Suchodolski JS, Nasuti C, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep.* déc 2017;7(1):2426.
183. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci [Internet]*. 10 nov 2016 [cité 20 nov 2020];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2016.00256/full>
184. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. Are Probiotic Really Safe for Humans? *Pol J Microbiol.* 2018;67(3):251-8.
185. van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, Morelli L, Cabana M, Claassen E. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes.* 15 oct 2015;6(5):615-30.
186. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus Sepsis Associated With Probiotic Therapy. *Pediatrics.* janv 2005;115(1):178-81.
187. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA. Lactobacillus Bacteremia Associated With Probiotic Use in a Pediatric Patient With Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol.* mai 2013;47(5):437-9.
188. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. Lactobacillus Bacteremia, Clinical Significance, and Patient Outcome, with Special Focus on Probiotic L. Rhamnosus GG. *Clin Infect Dis.* janv 2004;38(1):62-9.
189. Liou M-T. Safety of probiotics: translocation and infection: Nutrition Reviews©, Vol. 66, No. 4. Nutr Rev. 26 mars 2008;66(4):192-202.
190. Doron S, Snydman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2015;60(suppl_2):S129-34.
191. Kochan P, Chmielarczyk A, Szymaniak L, Brykczyński M, Galant K, Zych A, et al. Lactobacillus rhamnosus administration causes sepsis in a cardiosurgical patient—is the time right to revise probiotic safety guidelines? *Clin Microbiol Infect.* oct 2011;17(10):1589-92.
192. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, Boucsein K, M??ller AR, Serke S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients: *Transplantation.* juill 2002;74(1):123-8.
193. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of Pre- and Probiotics Reduces Bacterial Infection Rates After Liver Transplantation-A Randomized, Double-Blind Trial. *Am J Transplant.* janv 2005;5(1):125-30.
194. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. 2008;371:9.
195. Oláh A, Belágyi T, Issekutz Á, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 29 nov 2002;89(9):1103-7.
196. Oláh A, Belágyi T, Pótó L, Romics L, Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: A prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology.* 1 avr 2007;54:590-4.
197. Jain PK, McNaught CE, Anderson ADG, MacFie J, Mitchell CJ. Influence of synbiotic containing Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium lactis Bb 12, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* août 2004;23(4):467-75.
198. Honeycutt TCB, El Khashab M, Wardrop RM, McNeal-Trice K, Honeycutt ALB, Christy CG, et al. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: A randomized placebo-controlled trial*: *Pediatr Crit Care Med.* sept 2007;8(5):452-8.
199. Agostoni C, Salvini F. Probiotics in Infant Dietetics. In 2009. p. 99-119.
200. Tan KP, Yang M, Ito S. Activation of Nuclear Factor (Erythroid-2 Like) Factor 2 by Toxic

- Bile Acids Provokes Adaptive Defense Responses to Enhance Cell Survival at the Emergence of Oxidative Stress. Mol Pharmacol. nov 2007;72(5):1380-90.
201. Munakata S, Arakawa C, Kohira R, Fujita Y, Fuchigami T, Mugishima H. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. Brain Dev. sept 2010;32(8):691-4.
202. Senok AC, Ismaeel AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. Clin Microbiol Infect. déc 2005;11(12):958-66.
203. Shao Y, Zhang W, Guo H, Pan L, Zhang H, Sun T. Comparative studies on antibiotic resistance in *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus plantarum*. Food Control. avr 2015;50:250-8.
204. Guo H, Pan L, Li L, Lu J, Kwok L, Menghe B, et al. Characterization of Antibiotic Resistance Genes from *Lactobacillus* Isolated from Traditional Dairy Products: Antibiotic resistance of *Lactobacillus*. J Food Sci. mars 2017;82(3):724-30.
205. Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the Prevention of Clostridium difficile-Associated Diarrhea. :14.
206. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. mai 2019;25(5):716-29.
207. Zawistowska-Rojek A, Zareba T, Mrówka A, Tyski S. Assessment of the Microbiological Status of Probiotic Products. Pol J Microbiol. 2016;65(1):97-104.
208. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, Codreanu F, Kanny G. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. Allergy. avr 2006;61(4):507-8.
209. de Simone C. The Unregulated Probiotic Market. Clin Gastroenterol Hepatol. avr 2019;17(5):809-17.
210. DICOM_Anne.G, DICOM_Anne.G. Compléments alimentaires [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
211. Dinan TG, Cryan JF. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. World Psychiatry. févr 2020;19(1):111-2.
212. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A High-Fat Diet Is Associated With Endotoxemia That Originates From the Gut. Gastroenterology. mai 2012;142(5):1100-1101.e2.

CORBES Sixtine

Le Microbiote et les pathologies du système nerveux central

Durant les dix dernières années, les recherches et publications portant sur le microbiote intestinal humain ont explosé. Ceci a été rendu possible par l'apport des nouvelles techniques d'approches scientifiques qui ont permis aux scientifiques de s'interroger sur l'implication du microbiote intestinal dans la santé humaine et la maladie.

Le rôle du microbiote intestinal dans le maintien de l'homéostasie digestive n'est plus à prouver, et la rupture de cette homéostasie peut avoir des conséquences, à l'origine du développement de pathologies digestives, inflammatoires, métaboliques etc.

Récemment, des études ont mis en lumière l'implication du microbiote dans le développement de pathologies touchant le système nerveux central et compte tenu de l'explosion des spécialités à base de probiotiques disponibles en pharmacie, il paraissait judicieux de faire un lien entre ces deux sujets et de faire un point sur les connaissances actuelles.

L'objectif de cette thèse est de réaliser un état des lieux des connaissances concernant l'implication du microbiote intestinal dans l'apparition, le développement et la prise en charge complémentaire par le biais des probiotiques de quatre pathologies, à savoir la dépression, l'anxiété, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : Microbiote, SNC, dépression, anxiété, Parkinson, Alzheimer, probiotique, officine

The microbiota and the pathologies of central nervous system

Over the past decade, research and publications on the human gut microbiota have exploded. This was made possible by new scientific approaches that allowed scientists to investigate the impact of the gut microbiota on human health and disease.

The role of the intestinal microbiota in the maintenance of digestive homeostasis is no longer to be proven, and the disruption of this homeostasis can have consequences that lead to the development of digestive, inflammatory, metabolic pathologies etc.

Recently, studies highlighted the involvement of the microbiota in the development of pathologies affecting the central nervous system and given the explosion of probiotic-based specialties available in pharmacies, it seemed appropriate to make a link between these two subjects and to review current knowledge.

The objective of this thesis is to carry out a state-of-the-art study on the implication of the intestinal microbiota in the development and treatment of four pathologies, namely depression, anxiety, Parkinson's disease and Alzheimer's disease with the use of probiotics.

Keywords : Microbiota, CNS, depression, anxiety, Parkinson, Alzheimer, probiotic, pharmacy