UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL-SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2020 THÈSES 2020 / TOU3 / 2073

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

RECOUDERC Jordi

L'influence du microbiote intestinal sur le système nerveux central et les perspectives de nouveaux traitements de la dépression

Le 6 novembre 2020

Directeur de thèse : Professeur CAMPISTRON Gérard

JURY

Président : Professeur CAMPISTRON Gérard
1er Assesseur : Docteur DUCLOS Pierre
2e Assesseur : Docteur AURIOL Charles

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er janvier 2019

Professeurs Emérites

M.	BENOIST H.	Immunologie
M.	BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M.	CAMPISTRON G.	Physiologie
M.	CHAVANT L.	Mycologie
M.	MOULIS C.	Pharmacognosie
M.	ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M.	SALLES B.	Toxicologie
M.	SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme	AYYOUB M.	Immunologie
M.	CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme	DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M.	FAVRE G.	Biochimie
Mme	GANDIA P.	Pharmacologie
M.	PARINI A.	Physiologie
M.	PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme	ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme	ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme	SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M.	VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme	BARRE A.	Biologie
Mme	BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme	BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme	BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	COUDERC B.	Biochimie
M.	CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M.	FABRE N.	Pharmacognosie
M.	GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme	GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme	MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	NEPVEU F.	Chimie analytique
M.	SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme	SIXOU S.	Biochimie
M.	SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme	TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M.	VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie

Remerciements :

Au professeur Gérard CAMPISTRON,
Merci monsieur CAMPISTRON de m'avoir accompagné dans ce travail, de m'avoir fait confiance pour mener à bien cette thèse. Du premier contact que j'ai eu avec vous par mail jusqu'au dernier moment d'accompagnement dans ma thèse, vous avez toujours été bienveillant avec moi, positif, et d'excellent conseil. Nos échanges téléphoniques ont toujours été très simples et amicaux, vous avez su m'enlever certains doutes et trouver les clés pour me faire avancer. Vous m'avez laissé la liberté de bâtir ma thèse, tout en me remettant dans le droit chemin lorsque c'était nécessaire et je vous en suis très reconnaissant.

À Pierre DUCLOS,
Monsieur DUCLOS merci pour votre émotion lorsque je vous ai demandé de m'assister dans ma thèse. J'ai senti que c'était une réelle fierté pour vous d'être à mes côtés, et je veux vous dire aujourd'hui que j'ai moi-même été ému au moment de vous le demander et que je suis également toujours fier que vous ayez accepté. Nous partageons les mêmes valeurs et les mêmes points de vue à propos de notre métier, et nous avons également la même passion de la montagne. Votre place dans ce jury est tout à fait légitime, vous êtes un excellent pharmacien d'officine. Je vous remercie donc de nouveau de votre engagement et de votre aide dans ma thèse, et vous dis à très bientôt sur un sentier dans vos belles montagnes.

À Charles AURIOL,
Monsieur AURIOL, vous êtes pour moi la première personne à m'avoir fait confiance dans cette profession, vous m'avez transmis tout votre savoir du métier, toute votre expérience et toutes les ficelles nécessaires à la réussite en officine. Vous êtes pour moi un pharmacien à part qui marquera toute ma carrière. Vous avez fait preuve de beaucoup de patience, d'indulgence et de fraternité avec moi. Vous savez depuis le début mes envies de voler de mes propres ailes, pour autant vous avez tout partagé avec moi et je vous en suis très reconnaissant. Pour cette thèse, vous avez une nouvelle fois montré beaucoup de bienveillance à mon égard, et vos conseils m'ont été précieux, je vous remercie pour cela et pour votre investissement dans mon travail.

À Marie-Christine SMIALKOWSKI,
Mme SMIALKOWSKI, je tiens à vous remercier pour votre travail irréprochable et votre aide constante. Sans vous, cette thèse n'aurait pas la même allure et serait franchement moins lisible. Nous ne nous connaissions pas, et pourtant vous avez de suite acceptée de m'aider dans mon travail. Au fil de nos échanges par mail, j'ai compris votre grand professionnalisme et votre gentillesse. Je tiens sincèrement à vous remercier pour votre travail et votre investissement sans faille à mes côtés.

À mes parents,
Papa, maman, ça y est, soyez rassurés, j'ai enfin réussi à finir ma thèse et avant l'hiver en plus, cette saison de ski pourra se dérouler avec l'esprit plus léger pour vous. Je tenais à vous remercier aujourd'hui pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis le début de mes études à la faculté. Au commencement en PACES, vous avez toujours cru en moi, et vous avez toujours su me retirer la pression du résultat, c'est grâce à vous si j'y suis arrivé. Pendant les années qui ont suivi, j'ai conscience de tous les efforts que vous avez fait pour que je sois dans les meilleures conditions pour réussir ma vie personnelle et professionnelle, vous m'avez permis de m'épanouir et de m'émanciper. Je n'oublierai jamais les moments que l'on a eus ensemble à l'USAP, l'hiver aux magasins, à Sorède, à Noël avec mes BBR, et plein d'autres. Tout cela est loin d'être fini, mais maintenant il faut plus penser à vous et à votre bonheur, il faut que vous profitiez. N'oubliez jamais que je vous aime même si je ne le montre pas souvent.

À Julien
Ju, mon frère, j'espère que tu es fier de moi. Je me souviens de moi à la même époque quand tu passais ta thèse, et j'étais très fier de toi. Je ne vais pas rappeler tous les moments que l'on a vécus ensemble, parce que ce serait interminable et parce que je suis sûr que je n'ai pas besoin de te les remémorer pour que tu y penses. Je suis également fier de la famille que tu as bâtie autour de toi, elle est à ton image, belle, forte, courageuse et généreuse. Tu as évidemment toi aussi beaucoup participé à me faire devenir celui que je suis et je t'en remercie, tu as énormément été présent pour moi. Alors bien sûr en grandissant on a développé nos différences de caractère, de réflexions, d'envies, de visions à propos de tas de sujets, mais je sais que tu seras toujours un pilier pour moi, et j'espère aussi en être un pour toi. J'espère t'avoir autant apporté dans ta vie que ce que toi tu as compté pour moi, je continue à le faire à ma manière et de mon mieux. Merci également pour ton aide dans cette thèse, j'ai une nouvelle fois pu compter sur toi.

À mes grands-parents de Saillagouse,
Papi et Mamie, je suis heureux que vous soyez là, beaux et fiers, à mes côtés pour cette soutenance. La situation sanitaire ne nous a pas permis de la faire dans les règles de l'art, mais je sais que ce qui comptait le plus pour vous c'était que je la présente, pour que je puisse avancer personnellement. Je voulais vous dire que j'ai de la chance d'avoir des grands-parents comme vous, aussi bienveillants, attentionnés et passionnés que vous. Je sais qu'avec Julien on représente beaucoup pour vous, mais sachez qu'on tient également énormément à vous et qu'on sait que vous avez toujours tout fait pour qu'on soit heureux avec vous. Je n'oublierai jamais nos balades à pied à Sainte-Léocadie quand on était petits, nos moments privilégiés à Aimé-Giral avec vous, mes sorties ski avec Papi à discuter sur un télésiège, mes balades avec Mamie à Mont-Louis, à Saillagouse, ou à Ampuria où tu m'inculquais toutes tes bonnes valeurs de famille, de respect et d'amour. Merci à vous pour tout ce que vous avez fait pour nous et que vous continuez à faire. J'espère vous avoir apporté autant de bonheur que vous m'en avez donné.

À mes grands-parents de Toulouse,
Papi et Mamie, vous le savez, si je passe ma thèse aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous. Vous avez toujours été là pour moi, ça a commencé tout petit à Porté, puis plus grand sur Toulouse. Chaque fois que j'ai eu besoin de vous, vous avez toujours été là sans la moindre hésitation. Je vous serai éternellement reconnaissant de tout ce que vous avez fait pour vos quatre petits-enfants. On partage également tellement de souvenirs ensemble, des balades en C15 pour aller voir les mouflons, des moments inoubliables dans votre appartement à Porté, des journées entières à discuter à Toulouse, le festival des Lanternes à Gaillac tous les quatre. Je veux que vous sachiez que vous avez participé à construire la personne que je suis devenue ces dernières années, et je vous en remercie. Nous serons toujours là pour vous.

À mon parrain,
Abel, le lien qui nous unit est unique. Petit j'ai toujours admiré ta bonne humeur à la maison et ton plaisir communicatif à me serrer dans tes bras. J'ai également toujours aimé l'homme érudit que tu es, tu es un modèle pour moi. Je n'oublierai jamais tes passages à l'appartement à Porté en fin de journée, tous les cadeaux que tu me redescendais d'Andorre, au début des montres et de la HI-FI puis avec les années des livres de plus en plus intéressants pour que je m'ouvre à la culture. Je me souviens également de toi au ski club, toujours bienveillant avec nous, et toujours le premier à nous faire boire un chocolat chaud quand il faisait mauvais. Pour tout cela, tout ce que tu es et tout ce que tu as fait pour moi, je veux te dire merci. Je veux maintenant essayer d'apprendre plus à tes côtés et partager certaines de tes passions, tu n'as pas fini de m'avoir dans les basques.

À mes oncles et tantes,
Olivier, pour moi tu es unique. Dans toute ma famille et mes amis, tu as une place à part. Je me retrouve dans certaines facettes de ta personnalité, et je sais que l'on se ressemble pour pas mal de choses. S'il te plaît, ne change jamais, garde la même gentillesse, la même énergie, les mêmes valeurs, et le même grain de folie que moi aussi j'essaye de conserver, et que l'on a en commun. Tu m'as apporté plus que ce tu penses, les étés que l'on a passés ensemble au bar m'ont vraiment marqué, tu m'as beaucoup appris. Tu m'as aussi fait partager ta passion des pièces de monnaies, et ça c'est un lien supplémentaire entre nous. Pour tout ça je te remercie et je suis fier de t'avoir à mes côtés. On ne se voit pas souvent, mais sache que tu comptes beaucoup pour Julien et moi et qu'on ne t'oublie pas.

Christine et Cyrille, vous aussi vous avez une place particulière pour moi. Je me souviens de tout ce temps que l'on passait ensemble quand on était petits avec Ju, Maxime et Quentin. Que ce soit à la foire à Bourg-Madame, à la piscine à Err, à la patinoire à Font-Romeu, ou au camping à Argelès, vous nous ameniez partout, sans différences avec Maxime et Quentin. On a passé notre enfance à se régaler tous les six, et de cette relation est ressorti un attachement important entre nous. Vous êtes aussi très important pour la famille, pour nous réunir autour de Papi et Mamie. Pour tout ça, je veux vous dire merci, et je suis content de vous avoir avec moi pour la thèse.

À mes cousins,
Maxime et Quentin, les cousins, on a grandi ensemble. Quand on était petits, on a partagé beaucoup de choses, le ski, des journées chez Papi et Mamie, des journées à Palau, des après-midis au Passet, et tant d'autres choses. Ensuite on s'est retrouvés au lycée et chez Papi et Mamie à Toulouse, puis dans la même faculté, toutes ces occasions de se revoir ont toujours été de super-moments de famille, de rigolades et de chambrages. Maxime, on a vécu le PORC et Kémer ensemble, ce sont des choses qui resteront toujours entre nous. Maintenant, tous les quatre, on a chacun notre vie, et on ne se voit pas tous les jours, mais je veux vous remercier parce que je sais qu'à n'importe quel moment je peux compter sur vous et que vous serez toujours là pour moi. J'espère que vous ressentez le même soutien de ma part envers vous, et je compte le réaffirmer. Merci Quentin pour ton investissement dans la famille et pour Papi et Mamie, tu es toujours motivé et souriant pour tout, je t'en remercie.

À Émilie,
Ma chérie, ça y est la thèse est finie ! C'est toi Émilie qui a été la plus présente à mes côtés pendant cette année de travail. C'est toi qui m'as le plus soutenu dans les moments galères où j'en avais marre, où j'avançais plus, tu as été mon premier soutien. C'est toi qui m'as donné envie de finir cette thèse pour qu'on puisse passer du temps ensemble et profiter. C'est toi aussi qui a le plus subi mes absences avec tout ce temps passé à mon bureau, et qui a fait des sacrifices cette année. Pour toutes ces raisons je te dis "Merci pour tout ma chérie" et sache que je tiens très fort à toi. Pour toutes ces raisons aussi, c'est à toi que j'ai envie de rendre le plus de choses maintenant que c'est fini, et c'est à moi désormais d'être là, de m'occuper de toi et d'être ton pilier. Une page va se tourner avec la fin de cette thèse, et je suis impatient d'en ouvrir plein d'autres avec toi, tu m'apportes beaucoup au quotidien, on se complète et je suis fier d'être avec toi.

À la famille FARRIÉ
Philippe, Sylvaine et Mathilde, vous avez été mon rayon de soleil de l'année, chaque venue à Sémalens a été un réel plaisir pour moi. Depuis le premier jour que je suis venu à la ferme, vous êtes adorables avec moi et vous faites tous les efforts nécessaires pour m'intégrer. Vous êtes une famille saine, soudée, chaleureuse et simple. Chaque fois que je suis venu cette année, vous avez essayé de me changer les idées, de me sortir de la thèse et je vous en suis très reconnaissant. J'ai déjà passé de super-moments avec vous au Comte, à Noël, sur le paddle, au potager à ramasser une fraise et à en manger trois, à la traite, vous m'avez appris beaucoup de choses, et ce n'est pas fini. Je vous remercie chaleureusement pour tout ça, et merci beaucoup d'avoir fait l'effort d'être présent à ma soutenance, ça me fait très plaisir.

À mes amis,

Vincent mon meilleur ami, tu sais déjà tout le bien que je pense de toi, tu es mon plus vieil ami sûrement celui qui me connaît le mieux. Je suis heureux que tu sois bien avec Estelle, tu le mérites et elle aussi je pense, je vous souhaite le meilleur. On n'en a pas encore fini tous les deux, il nous reste encore de belles histoires à vivre ensemble. Merci de toujours être à mes côtés, même si on ne se voit pas tous les jours, on sait qu'on sera toujours là l'un pour l'autre. Toi et ta famille, vous pouvez compter sur moi.

Martin, ah Martin toi aussi tu es une petite pépite de bonne humeur, tout te va toujours bien, tu es toujours agréable, tu ne montres pas souvent tes faiblesses, et tu es toujours là quand on a besoin de toi. On se connaît aussi depuis longtemps, on a passé des moments exceptionnels ensemble (USA, île de Ré, Irlande) qui ont forgé une amitié inattendue et très solide entre un rustre Catalan et un Parisien un peu bohème. Toi aussi tu pourras toujours compter sur moi, et tu seras toujours le bienvenu chez nous pour passer des moments en toute simplicité. Merci de continuer à partager avec moi ta bonne humeur et ta simplicité, j'essaye de faire de même.

Jb, alors toi je ne suis pas près de t'oublier, c'est toi qui pendant toutes mes études m'a le plus supporté, écouté, trimballé en voiture, porté quand j'étais fatigué, et défendu sur un terrain de rugby. On dit souvent qu'on pourrait aller à la guerre avec ses meilleurs amis, avec toi j'ai fait pire, je suis parti dans une 4L en direction du Maroc. C'est bien simple, on a tout connu ensemble, le pire, le meilleur, tout, absolument tout. Merci pour toutes ces années. Maintenant que tu reviens sur Toulouse, il faut que cette belle amitié perdure et se réinvente en autre chose puisqu'on a déjà connu des sommets.

Victor, dis le duc. Bon là aussi ça va être simple, tu es le seul à comprendre ce que je veux dire quand je marmonne un truc dans ma barbe, tu es le seul qui sait ce que je ressens ou ce que je pense dans des milliers de situations. On ne va pas se mentir, on se ressemble, on se comprend, on a les mêmes valeurs et on voit les choses à peu près de la même façon, et même si ça détonne on s'en moque on assume. Comme tu l'as si bien dit, l'Argentine a été l'apogée de tout cela. Merci d'être ce que tu es, au fil du temps tu es aussi devenu un conseiller et un confident. Je te remercie pour tout. Le duc, ne change pas.

Léo, notre amitié remonte à l'intégration en 2e année et est riche en anecdotes communes et en péripéties. Entre la gestion du PORC, l'organisation de soirées, les soirées, Kémer, notre passion pour le rugby et j'en passe, nous avons vécu beaucoup de choses ensemble. Durant tout ce temps, tu as toujours été là pour moi et je t'en remercie. Tu es l'une des personnalités les plus singulières et attachantes du groupe, le caméléon de la bande. Mais sache que c'est comme cela qu'on t'aime avec tes extrêmes, tes délires et tes lubies. Je sais qu'on gardera toujours un regard bienveillant l'un sur l'autre même si on devait s'éloigner, c'est notre amitié à nous ça.

Polo, il m'est impossible d'écrire "Paul" je suis désolé. Notre amitié est pour moi importante et soyons honnête elle a évolué, l'époque où l'on entre-cassait certains objets avec notre corps est finie pour moi. Mais je veux que tu saches que je me suis régalé avec toi toute mes études, de l'inté au PORC, en passant par Font-Romeu, les Nouvel An, les pharmalloweens et enfin l'Écosse. Je te remercie pour tous ces grands moments. À présent, je me régale toujours avec toi autour de quelques verres et un kilo et demi de viande, tu es toujours à l'écoute et de bon conseil. Je sais qu'il nous reste encore beaucoup de bons week end, de bons voyages et de bonnes soirées à passer ensemble.

Thomas, après le caméléon, voilà le papa. Toi Thomas c'est simple, tu es constant dans l'effort, tu es d'un côté le papa du groupe quand on est tous ensemble, et de l'autre le gosse quand on te laissait seul pour réviser ou en ce moment à Marseille. Cette double casquette de mec mature qui n'a pas fini son adolescence te va si bien, tu as tellement été là pour chacun d'entre nous quand on en a eu besoin qu'on devrait tous te dire merci. Reviens-nous vite sur Toulouse pour qu'on refasse de belles bouffes. Et merci de faire l'effort d'être là pour ma thèse cela me fait très plaisir.

Adri, mon capitaine, je n'étais pas le meilleur ballon en main, ni même ballon au pied, et peut être encore moins sans ballon, mais crois-moi tu as toujours réussi à m'emporter avec toi dans le combat. Tu n'es pas le plus volubile du groupe, mais ton credo à toi c'est la qualité, pas la quantité, on sait qu'on pourra toujours compter sur toi quand on aura besoin. Tu te démarques par ton caractère, ta passion, ton envie débordante, et ta malice. Ces années à tes côtés ont été un réel plaisir, et c'est loin d'être fini. Chapeau et merci !

Coco (alors là j'ai la pression, il ne faut pas que je raconte d'âneries parce que lui il râle pendant un mois et ne vous lâchera pas pendant cinq ou six ans), il est pour moi le plus attachant de la bande. Ne me demandez pas pourquoi, je ne le sais pas. Il est râleur, il est carabin, il se moque de ma démarche, et il n'est ni patient ni à l'heure. Pour autant quand il n'est pas là il manque, je compte sur lui, c'est un vrai ami pour moi, il a toute ma confiance, et je vous le recommande. Sûrement que sa passion pour la montagne, sa gentillesse, sa bienveillance envers moi, son humour et son Ariège natale y sont pour quelque chose, mais surtout ne lui dites pas que je vous ai dit ça.

Wasfi, pendant toutes ces années d'études on t'a vu gagner en confiance et en maturité. Tu es un des personnages de notre bande, tu y amènes de la bonne humeur et de la simplicité, merci pour cela. Comment parler de toi sans évoquer tes performances physiques au PORC, ainsi que ton aisance ballon en main pendant le touché de pré-entraînement malheureusement. Ton amitié est également précieuse et on compte un jour réussir à te faire revenir sur Toulouse. Ton absence à ma thèse est remarquée, mais tu es tout à fait excusé. À très bientôt le Was !

Manu, j'ai attendu l'impression de cette thèse pour te faire une confidence, je t'ai toujours apprécié et je me suis toujours beaucoup amusé à te faire tourner en bourrique sur notre relation. Sache que je te compte parmi mes amis et que ton absence le jour de ma thèse me contrarie. Donc arrête de te poser et de nous poser des milliers de questions et profite simplement du groupe. Merci d'avoir été avec nous toutes ces années et pourvu que ça dure.

Marion, Pauline et Éloïse, je vous remercie pour nous avoir supporté toutes ces années, je me demande encore comment vous avez fait. Vous avez toutes les trois été là, à rigoler avec nous, à rentrer dans nos délires, à nous supporter, à nous materner même parfois, à venir nous encourager dans le froid à Barran alors que le spectacle n'était pas au rendez-vous, à organiser des soirées entières voire des week-end pour nous, chapeau ! Avec JB, on a eu beaucoup de chance de vous avoir dans la série, vous nous avez beaucoup apporté pendant ces années, j'espère qu'en retour on vous a aussi apporté, ou qu'au moins si ce n'est pas le cas on vous a fait rigoler. Je pense également à Camille.G, Sophie, Perrine, Marjorie, Camille.P et Elsa, merci d'avoir été là pour moi pendant toutes ces années.

Hortense, toi aussi tu as été présente pour moi toutes ces années, on a passé de super-moments ensemble, et je te compte dans mes amis les plus proches. Certes je sais on se voit moins, et il faut qu'on fasse plus d'effort, mais je ne t'oublie pas du tout et tu peux toujours compter sur moi.

Les anciens du PORC XV, en allant approximativement du plus jeune au plus vieux, Benoît, Clément, Baudracco, Pierre-André, L'agneau, Marin, Jamme, Gibert, Sayir, Alexis, Goutter, Doudou, Jérôme, et Jeff, merci pour ces années à vos côtés, c'est un plaisir d'avoir joué et combattu avec vous dans ce beau maillot rose qui nous est si cher.
J'ai également une pensée pour la génération de porcins en dessous de nous, Ripoll, Baptou, Palmiéri, Bouchet, Pimpim, Petitou, et tous les autres, je sais que vous vous êtes battus pour ce club et je vous en remercie.

À l'équipe de la pharmacie Agora, Olivier, Gabin, Cécile, Adeline, Coco, Patricia, les Julien, et tous les autres, je vous remercie pour votre bonne humeur au travail, pour la bonne ambiance qui règne entre nous, et pour votre sérieux. C'est avec plaisir que je viens vous retrouver le matin à la pharmacie, vous êtes tous différents, mais vous m'apportez tous quelque chose qui me rend meilleur, merci.

Table des matières

Introduction..... 11

I) L'axe intestin-cerveau dans la dépression 13

1) Les voies de communication dans l'axe cerveau-intestin..... 13
1-1 Définition de l'axe cerveau-intestin..... 13
1-2 La voie nerveuse 14
1-3 Voie des composés neuroactifs et des métabolites bactériens 17
- 1-3.1 Le GABA 18
- 1-3.2 La sérotonine..... 19
- 1-3.3 Les catécholamines 20
- 1-3.4 L'acétylcholine..... 20
- 1-3.5 L'histamine 21
- 1-3.6 Les acides gras à chaîne courtes..... 21
- 1-3.7 Les acides gras à chaînes longues 23

1-4 Voie immunitaire 24
1-5 Voie des peptides biologiquement actifs 25

2) La voie du tryptophane et de la sérotonine :..... 28
2-1 Le tryptophane et la sérotonine, deux molécules indispensables 28
2-2 Les voies métaboliques du tryptophane 29
2-3 L'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme du tryptophane..... 31
2-4 Les mécanismes sous-jacents à la régulation du métabolisme du tryptophane par la flore intestinale 32

3) L'hyperperméabilité intestinale 35
3-1 Présentation de la barrière intestinale..... 35
3-2 Le microbiote intestinal, un acteur de la perméabilité intestinale 37
3-3 L'hyperperméabilité intestinale et l'inflammation, un duo perdant..... 40
3-4 Les biomarqueurs intestinaux de la dépression 42
3-5 La réactivité du système immunitaire dans la dépression 45

4) Les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire..... 47
4-1 L'axe hypothalamo-hypophysaire dans la dépression 47
4.2 Les glucocorticoïdes dans la dépression..... 49
4-3 Les glucocorticoïdes et la neurodégénérescence..... 51
4-4 La flore intestinale et le développement de l'axe HPA en début de vie 52
4-5 Le microbiote intestinale et la neurogenèse adulte de l'axe HPA 54

II) Inflammation et dépression..... 60

1) La découverte de l'inflammation dans la physiopathologie de la dépression 60
1-1 L'hypothèse des cytokines..... 60
1-2 Les preuves scientifiques de l'augmentation des marqueurs inflammatoires 61
1-3 Traitement de la dépression et effet immunorégulateur 63

2) Les sources de l'inflammation chronique retrouvée dans la dépression..... 64
2-1 Le stress oxydatif et le stress nitrosatif 64
2-2 La génétique..... 69
2-3 La douleur et le sommeil 71

3) Les facteurs de risques..... 73
3-1 Le stress et les traumatismes..... 73
3-2 L'adversité précoce..... 76
3-3 Le genre..... 77
3-4 L'alimentation 79
3-5 Le mode de vie..... 81

- 3-5.1 Le tabac 81
- 3-5.2 L'inactivité physique pendant l'enfance 82

4) La neuro-inflammation 83

4-1 Les conséquences de la neuro-inflammation 84
4-2 L'inflammasome dans la dépression 85

5) Le Microbiote intestinal dans la lutte contre neuro-inflammation 86

5-1 Le lactate 87
5-2 Les acides biliaires 88
5-3 Les métabolites de la choline 90
5-4 L'acide folique 92
5-5 Les Trycats, les métabolites du tryptophane 93

III) Le microbiote intestinal dans la dépression, et perspectives de traitement 95

1) La dysbiose intestinale 95

1-1 Étude de Naseribafrouei et son équipe 96
1-2 Étude de Jiang et son équipe 97
1-3 Étude de Zheng et son équipe 99

2) Facteurs extérieurs responsables de dysbiose intestinale et remis en cause dans l'apparition de la dépression 103

2-1 L'alimentation, un modulateur de la flore intestinale 103
2-2 Transfert de flore intestinale de type "obèse" 105
2-3 La théorie des vieux amis 106
- 2-3.1 Les mécanismes d'immunorégulation par les vieux amis 108
- 2-3.2 La théorie des vieux amis dans la dépression : 110

3) Les nouvelles opportunités de traitement par le microbiote intestinal 113

3-1 La prise en charge de la dépression et l'évolution du probiotique vers le psychobiotique 114
3-2 Des preuves scientifiques valident les psychobiotiques 115
- 3-2.1 Les études précliniques 116
- 3-2.2 Les études cliniques 117
- 3-2.3 Les méta-analyses 118

3-3 Les différents moyens probiotique de moduler la flore intestinale 118
- 3-3.1 Les prébiotiques 119
- 3-3.3 Les synbiotiques 120
- 3-3.4 Les postbiotiques 120
- 3-3.5 Les paraprobiotiques 121
- 3-3.6 La transplantation de microbiote fécal 121
- 3-3.7 Le régime alimentaire 122
  - 3-3.7.1 Les aliments fermentés 122
  - 3-3.7.2 Le régime méditerranéen 123

Conclusion 125

Références bibliographiques 128

Annexe 1 137

Introduction :

La dépression est la principale maladie psychiatrique dans le monde, elle est également la première cause de morbidité et d'incapacité mondiale. Selon les dernières estimations de l'Organisation mondiale de la santé, plus de 320 millions de personnes dans le monde vivent désormais avec ce problème, soit une augmentation de plus de 18 % de 2005 à 2015. De plus, elle représente pour les ménages, les entreprises, et les États un coût économique estimé à 1 000 milliards de dollars par an. L'OMS a ainsi lancé en 2017 sa campagne "Dépression : Parlons-en" afin d'améliorer la prévention, le diagnostic et la prise en charge de la dépression partout sur la planète.

L'hypothèse d'une déficience monoaminergique dans la fente synaptique est la théorie la plus utilisée pour expliquer les symptômes dépressifs. Tous les antidépresseurs actuels découlent de ce principe, mais ils n'offrent qu'un taux de rémission de 30 %, et jusqu'à 50 % des malades rechutent. Ces résultats insatisfaisants reflètent l'hétérogénéité de la maladie, qui a une étiologie complexe partagée entre l'environnement et la génétique et présente une comorbidité importante avec des pathologies chroniques, infectieuses, auto-immunes et neurodégénératives.

De nouvelles voies ont alors été étudiées pour élucider la physiopathologie du trouble dépressif. Il est clairement apparu que des perturbations de l'inflammation systémique ont été relevées chez des patients dépressifs et que ce fond inflammatoire chronique et de bas grade déséquilibrent l'homéostasie cérébrale. Plus récemment, la découverte de l'axe intestin-cerveau a également été une avancée majeure dans la compréhension et l'approche de la maladie, mais il reste encore des zones d'ombre dans le fonctionnement de cet axe.

Le XXIe siècle peut être considéré comme l'ère du microbiote humain dans la découverte scientifique puis dans la recherche thérapeutique. Il représente jusqu'à 3 % de notre poids corporel et se localise majoritairement dans notre intestin. En effet, notre flore intestinale compte 10^{14} cellules microbiennes, soit dix fois plus de micro-organismes que de cellules humaines dans le corps humain. Il est aujourd'hui admis qu'il s'agit d'un véritable organe et qu'on ne peut plus être identifié comme une entité unique mais plutôt comme un écosystème complexe. La flore intestinale est indispensable au fonctionnement de notre

organisme, elle remplit de nombreuses fonctions essentielles à notre santé et son incroyable diversité constitue un potentiel génétique et métabolomique considérable.

Récemment, un volume croissant de données scientifiques a révélé que le microbiote intestinal est un acteur incontournable de l'axe intestin-cerveau pour réguler notre système nerveux central et influencer notre santé mentale. Des études tant au niveau préclinique que clinique ont également décrit un rôle de la flore intestinale dans la physiopathologie de la dépression. La flore intestinale pourrait alors être une donnée manquante à l'équation de la dépression.

Cette thèse, pour traiter au mieux son sujet, s'articulera en trois grandes parties avec en fil conducteur toujours présent la flore intestinale. Elle s'intéressera dans un premier temps aux perturbations de l'axe intestin-cerveau dans la dépression. Puis, pour être le plus complet possible, elle traitera en deuxième partie du rôle de l'inflammation dans la dépression. En dernier lieu, elle décrira la place du microbiote intestinal dans la dépression et les nouvelles perspectives de traitement qu'il offre.

I) L'axe intestin-cerveau dans la dépression

1) Les voies de communication dans l'axe cerveau-intestin

1-1 Définition de l'axe cerveau-intestin

Le cerveau et l'intestin sont en perpétuel dialogue. Ils échangent tout au long de leurs activités sur l'état de l'organisme. Grâce à cette communication permanente, ils participent ensemble au maintien de l'homéostasie, à la perception de la douleur viscérale, à l'immunité, à l'équilibre des humeurs, à la régulation du stress et à d'autres fonctions non développées ici ou encore non découvertes. Cet échange est tel que les scientifiques parlent d'axe pour nommer l'ensemble cerveau-intestin indispensable au bon fonctionnement de notre corps. D'ailleurs, un dérèglement ou une coévolution manquée de ce système mènent à plusieurs dysfonctionnements dont certains seront développés plus tard.

Depuis maintenant plusieurs années, il est acquis que le fonctionnement de cet axe est indissociable du microbiote intestinal. En effet, le rôle de la flore commensale intestinale est crucial dans cette communication, en témoigne actuellement l'élan qui traverse la recherche scientifique pour travailler dans ce secteur. Les micro-organismes résidant dans l'intestin jouent un rôle modulateur dans le fonctionnement et le développement du cerveau. Des études expérimentales sur souris avec ou sans flore intestinale nous permettent de confirmer ces propos et nous donnent en plus une idée du rôle de ces bactéries dans cet axe, même si tous les mécanismes ne sont pas encore élucidés. Avec une surface qui dépasse largement celle de la peau, l'intestin est la plus grande interface entre l'organisme et l'environnement extérieur et contient la plus grande flore microbienne du corps humain. Il possède également un vaste système immunitaire et un système nerveux complexe par lequel le microbiote peut communiquer avec le cerveau.

Nous pouvons ainsi percevoir l'axe cerveau-intestin comme un réseau complexe de communication bidirectionnel reliant le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal comprenant sa flore résidente. Ce complexe est aujourd'hui étudié dans plusieurs domaines scientifiques : les neurosciences, la gastro-entérologie, l'immunologie, la microbiologie et la psychiatrie, afin de relier les fonctions cérébrales et intestinales dans l'état de santé mais aussi

dans la maladie. Nous allons à présent voir quelles sont les voies de communication qui constituent cet axe. (1)

1-2 La voie nerveuse

Dans le tube digestif, il a été démontré que la communication nerveuse entre l'ensemble microbiote-intestin et le cerveau repose en partie sur le système nerveux entérique (SNE). L'innervation intestinale est un réseau complexe de neurones composé de neurones sensoriels, moteurs et interneurones qui sont capables de réguler les fonctions gastro-intestinales de base : sécrétion de mucus, motilité et flux sanguin. En raison de son caractère autonome et de sa similitude avec le système nerveux central (SNC), le SNE est souvent appelé "le second cerveau". Le système nerveux autonome (SNA) interagit avec le SNE par l'intermédiaire de ses principaux neurotransmetteurs, l'adrénaline, la noradrénaline et l'acétylcholine, et via des neurones efférents et afférents qui innervent l'intestin et que nous allons voir plus en détail.

La partie du SNC qui nous intéresse est constituée du système nerveux parasympathique représenté par le nerf vague, et du système nerveux sympathique représenté par les nerfs splanchniques (Fig. 2) (source 7). Ces deux systèmes sont essentiellement mixtes, comprenant pour le nerf vague 80 % de fibres afférentes et 20 % de fibres efférentes, et pour le système sympathique 50 % de fibres afférentes et efférentes. On constate ainsi que le dialogue nerveux au niveau du système vague est très majoritairement ascendant, c'est-à-dire que la voie neuronale dans ce dialogue intestin-cerveau est fortement utilisée pour remonter au cerveau les informations du tractus digestif. Le réseau sympathique afférent véhicule les voies de la douleur viscérale, alors que le système vagal afférent véhicule les sensations digestives non douloureuses telles que la satiété, la distension non douloureuse. (2)

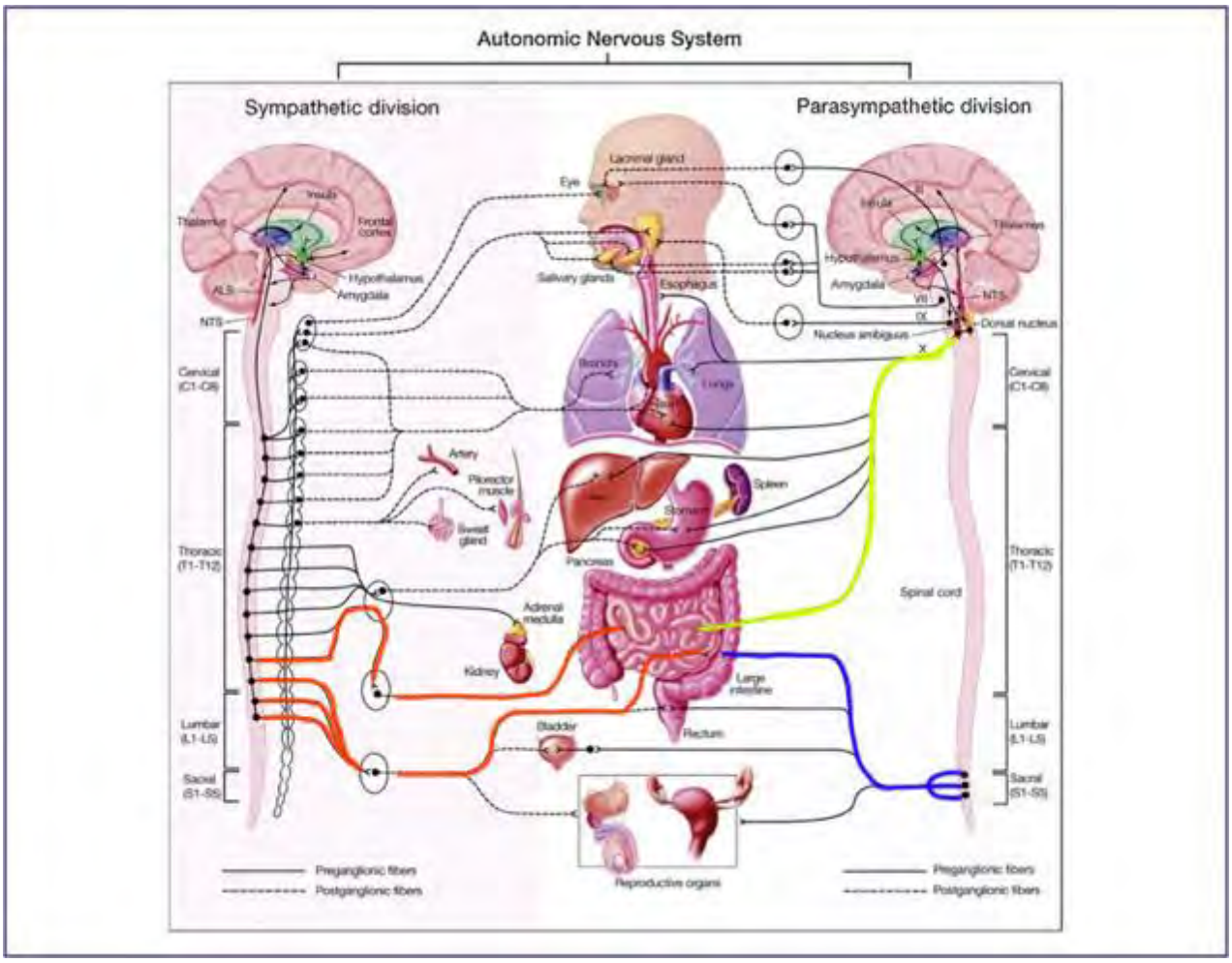


Figure 1. Représentation schématique du système nerveux autonome (composante efférente) avec le système sympathique (à gauche) et le système parasympathique (à droite) (d'après Lane et al., 2009).

Les neuromédiateurs retrouvés dans les voies efférentes au niveau du tractus digestif sont principalement : la noradrénaline pour le système sympathique, et l'acétylcholine pour le réseau parasympathique.

Le neurone post-ganglionnaire noradrénergique se distribue dans les différentes couches du tube digestif et surtout au niveau des fibres musculaires lisses pour inhiber leur contraction. Il inhibe aussi directement la transmission du réseau parasymptahique, on dit que le système sympathique est freinateur. Ces deux systèmes nerveux fonctionnent généralement par antagonisme, ce qui signifie que la branche parasympathique est plutôt activatrice. Leurs innervations sont en revanche calquées l'une sur l'autre et assurent l'innervation de tout le tube digestif. Leurs afférences prennent naissance dans les différentes

couches du tube digestif et se terminent au niveau du noyau du tractus solitaire pour les afférences vagales, et au niveau spinal pour les afférences sympathiques. Le noyau du tractus solitaire et le ganglion spinal sont donc les deux structures cérébrales qui traitent les informations remontant de l'intestin vers le cerveau.

Dans cette communication neuronale, le microbiote a aussi son mot à dire. Des recherches ont prouvé que ces micro-organismes ont une influence sur le fonctionnement du SNE et du SNA. Une étude a par exemple montré qu'une souche de *lactobacille reuteri* est capable d'augmenter de manière sélective l'excitabilité d'un sous-groupe de neurone myentérique en abaissant le seuil d'activation ainsi qu'en augmentant le nombre des potentiels d'action générés lors de la dépolarisation du neurone.

Ils ont aussi trouvé le mécanisme d'action utilisé par le lactobacille, il réduit un canal potassique dépendant du calcium (IKCa) sur le neurone. Les résultats obtenus ont été imités *in vitro* par la TRAM-34 et le clotrimazole, des bloqueurs de canaux ioniques qui affectent le même canal potassique. Or, des études *in vivo* sur du côlon de rat avec ces deux mêmes molécules ont montré qu'elles réduisent la motilité et le péristaltisme intestinal, donc des effets similaires sont supposés pour le lactobacille *reuteri*. La voie nerveuse constitue ainsi un vrai moyen pour la flore intestinale d'influencer l'intestin. (3) (4)

De plus, nous pouvons supposer pour cette souche qu'elle médie la perception de la douleur viscérale puisqu'une réduction de la motilité du côlon à un endroit où cette tension musculaire est augmentée peut soulager la douleur. (5)

Une seconde étude, plus récente, a cette fois-ci étudié l'électrophysiologie d'un neurone myentérique sensoriel d'une souris avec ou sans germe. Une diminution de l'excitabilité en l'absence de microbiote intestinal a alors été constaté. Et au contraire, lors de la colonisation bactérienne de ces souris sans germes avec un intestin normal, on retrouve une excitabilité augmentée des neurones sensoriels. On constate donc que le microbiome intestinal joue un rôle dans le bon fonctionnement des neurones sensoriels myentériques, en leur absence le SNE est moins performant. (6)

Après avoir établi un lien entre la flore commensale intestinale et le SNE, nous allons à présent voir que cette flore participe aux échanges avec le système nerveux central, et cela au travers du nerf vague.

Dans un premier temps, plusieurs études ont montré chez la souris que la prise de souches probiotiques tel que *L. rhamnosus* (JB-1) et *Bifidobacterium longum NCC300*, ou bien encore l'infection par certaines bactéries pathogènes provoquent des changements comportementaux de l'animal (7). Une amélioration de l'anxiété est observée pour des souches probiotiques précises et, au contraire, les pathogènes entraînent une diminution du caractère exploratoire. À la suite de ces résultats, les scientifiques ont dans un second temps voulu comprendre par quelle voie précise s'établit la communication entre les micro-organismes et le SNC. En effet, ils avaient mesuré certaines constantes biologiques habituelles de neuromicrobiologie telles que les niveaux de cytokines périphériques ou le rapport kynurénine/tryptophane et, ces constantes restées stables, il restait donc une voie nerveuse à identifier. Ils ont alors vagotomisé les souris et ont observé que l'effet anxiolytique des souches est dépendant d'un nerf vague intacte. Certaines informations partent donc de notre flore intestinale et remontent par le nerf vague jusque dans notre SNC, pour influencer notre fonctionnement et notre état de santé. La flore intestinale a donc sa place dans l'axe cerveau-intestin, elle occupe dans la voie nerveuse une place centrale au sein du SNE et est capable d'interagir avec le SNC par le biais du nerf vague.

1-3 Voie des composés neuroactifs et des métabolites bactériens

Le microbiome a la capacité de produire un spectre de composés neuroactifs et, bien que la recherche n'en soit qu'au début de l'exploration de sa capacité, il existe un volume croissant de preuves qui soutiennent le rôle de nos habitants intestinaux comme usines de production de composés neurochimiques. Les substances neurochimiques qui ont été isolées des bactéries intestinales comprennent le GABA, la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine, l'acétylcholine et l'histamine. D'autres métabolites bactériens ayant des fonctions neuroactives comprennent les acides gras à chaînes courtes tels que le propionate et les acides gras à longue chaîne comme les acides linoléiques conjugués. Les neurotransmetteurs

cités précédemment, utilisés par les bactéries pour communiquer et coordonner leurs actions, peuvent également se lier aux récepteurs de leur hôte et ainsi l'influencer directement.

Les neurotransmetteurs produits par l'hôte peuvent également influencer le fonctionnement des membres de la flore intestinale. On comprend ainsi que tous ces neurotransmetteurs et autres molécules de signalisation constituent un pool de messages nerveux et immunologiques disponibles, là dans l'intestin, à portée du SNE, du SNA, du SNC et du système immunitaire. Il reste encore du travail avant d'élucider tous les mécanismes nécessaires pour intégrer cette masse d'informations et comprendre son rôle. En attendant que la science trouve ces réponses, nous allons faire un résumé des composés bioactifs capables d'être synthétisés par notre microbiote intestinal. (8)

- 1-3.1 Le GABA

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur majeur dans le cerveau qui régule de nombreux processus physiologiques et psychologiques, et des dysfonctionnements dans la signalisation du GABA ont été liés à l'anxiété et à la dépression. Il a récemment été démontré dans des études que des souches de lactobacilles et de bifidobactéries dérivées de l'intestin humain produisent du GABA à partir de glutamate monosodique en culture, et il a été suggéré par les chercheurs que le GABA produit par voie microbienne pourrait avoir un effet sur l'axe intestin-cerveau. La production de GABA par les bactéries commensales se fait par le biais de la même voie biosynthétique que dans les tissus neuronaux, ce qui implique la conversion du glutamate par l'action de l'enzyme glutamate décarboxylase et du cofacteur vitaminique pyridoxal phosphate. Les niveaux de GABA qui peuvent être atteints *in vitro* par les organismes probiotiques sont assez importants. Sur 91 souches étudiées de lactobacilles et de bifidobactéries d'origine humaine pour déterminer leur capacité à produire du GABA à partir du glutamate monosodique, il a été constaté que cinq souches en avaient la capacité, *Lactobacillus brevis* et *Bifidobacterium dentium* étant les producteurs de GABA les plus efficaces. *Lactobacillus brevis DPC6108* est la plus efficace des souches testées, et elle conserve la capacité de produire du GABA en présence d'autres bactéries dérivées de l'intestin. Il est intéressant de noter que les cellules neuronales réagissent à des concentrations nanomolaires de GABA. (9)

- 1-3.2 La sérotonine

La sérotonine [5-hydroxytryptamine (5-HT)] est une amine biogène qui fonctionne comme un neurotransmetteur dans le corps, à la fois dans le SNC et l'intestin. La 5-HT périphérique dans l'intestin est impliquée dans la régulation de la sécrétion gastro-intestinale, de la motilité intestinale et de la perception de la douleur. Dans le cerveau, elle joue un rôle important dans le maintien de l'humeur et de la cognition. Les altérations de la transmission de la sérotonine peuvent être à l'origine des symptômes pathologiques de l'appareil digestif et de certains troubles psychiatriques et peuvent expliquer leur forte comorbidité. La sérotonine est un métabolite de l'acide aminé essentiel tryptophane, qu'il soit produit dans le cerveau ou l'intestin la synthèse de sérotonine dépend de la disponibilité de son précurseur. L'approvisionnement du tryptophane pour l'organisme se fait par le biais du régime alimentaire. (10)

En plus de la capacité de production de sérotonine chez certaines bactéries intestinales, elles semblent également capables d'intervenir dans la voie du tryptophane. En effet, une étude montre que, chez des rats ayant reçu *Bifidobacterium infantis* pendant 14 jours, ils ont présenté des concentrations accrues de tryptophane, précurseur de la sérotonine, dans le plasma. De plus, des chercheurs ont découvert de manière inattendue que les niveaux plasmatiques de sérotonine étaient presque trois fois plus élevés chez les souris conventionnelles que chez les souris germ free (GF), alors que les concentrations plasmatiques de tryptophane étaient 40 % plus faibles chez les animaux conventionnels que chez leurs homologues GF. Il a aussi été constaté que, parallèlement à l'augmentation de la concentration plasmatique de tryptophane chez les souris GF, le rapport kynurénine/tryptophane diminue. Cette baisse d'activité de l'IDO est rétablie après l'introduction d'une flore commensale normale sur les souris testées. (11)

Le microbiote entérique semble par conséquent jouer un rôle important dans la disponibilité du tryptophane et son métabolisme, et donc avoir un impact sur les concentrations centrales de sérotonine. Nous reverrons plus tard le métabolisme du tryptophane, car il tient un rôle principal dans l'approche de la physiopathologie de la dépression par la flore intestinale.

- 1-3.3 Les catécholamines

Les catécholamines comme la dopamine et la noradrénaline sont les principaux neurotransmetteurs qui assurent le fonctionnement des diverses fonctions du SNC, telles que le contrôle moteur, la cognition, le traitement de la mémoire, les émotions et la régulation endocrinienne. Les dysfonctionnements de la neurotransmission des catécholamines sont impliqués dans certains troubles neurologiques et neuropsychiatriques, notamment la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, et les troubles dépressifs majeurs.

La noradrénaline et la dopamine ont toutes deux été identifiées dans des bactéries. La dopamine, en concentrations de 0,45 à 2,13 mmol/L, a été trouvée dans la biomasse de *Bacillus cereus*, *B. mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *S. aureus* et *E. coli*, et la noradrénaline a été détectée de 0,21 à 1,87 mmol/L dans *B. mycoides*, *B. subtilis*, *P. vulgaris* et S*. marcescens*. De plus, il a été démontré que les bactéries, en particulier *B. subtilis*, peuvent libérer de la noradrénaline et de la dopamine hors de la cellule et, peut-être, participer ainsi aux communications intercellulaires microbe-microbe et microbe-hôte.

Enfin, une étude plus récente de 2012 a démontré que les bactéries qui constituent le microbiote normal chez la souris sont capables de produire *in vivo* de grandes quantités de noradrénaline. De plus, le transfert du microbiote de souris pouvant produire de la noradrénaline *in vivo* à des souris GF a permis l'élaboration *in vivo* de noradrénaline dans l'intestin de la souris réensemencée. Il est intéressant de noter que, dans de nombreux cas, la concentration en catécholamines retrouvée dans les bactéries est plus élevée que celle du sang humain, par exemple les concentrations de noradrénaline dans le sang humain sont de 0,04 mmol/L. On imagine ainsi que la concentration intestinale de catécholamine est suffisante pour être active sur des récepteurs. (12) (13)

- 1-3.4 L'acétylcholine

L'acétylcholine est un neurotransmetteur bien connu du système nerveux central et périphérique, qui joue un rôle essentiel dans les fonctions cognitives, en particulier dans la mémoire et l'apprentissage. Elle est synthétisée par la choline acétyltransférase dans le SNC et par la choline acétyltransférase et la carnitine acétyltransférase dans le système

périphérique. L'acétylcholine a également été identifiée dans des tissus non neuronaux, comme l'épithélium gastro-intestinal ou urogénital. Sa production dans la flore intestinale a été découverte pour la première fois dans une souche de Lactobacille *plantarum*. Trois souches bactériennes différentes ont été testées pour la teneur et la synthèse de l'acétylcholine, *E. coli JCM 5491*, *Staphylococcus aureus JCM 2151* et *Bacillus subtilis PCI 219*. Parmi celles-ci, une quantité substantielle d'acétylcholine a été détectée dans *B. subtilis*, tandis que des quantités beaucoup plus faibles ont été trouvées dans *E. coli* et *S. aureus*. Bien que la synthèse d'acétylcholine ait été détectée dans tous les échantillons bactériens, les niveaux étaient faibles et les auteurs ont suggéré qu'une acétyltransférase autre que la choline acétyltransférase et que la carnitine acétyltransférase était responsable de l'acétylcholine dans ces bactéries. (14)

- 1-3.5 L'histamine

L'histamine est produite à partir de la L-histidine, un acide aminé essentiel, et la réaction est catalysée par l'histidine décarboxylase. Certaines bactéries fermentatives, notamment des souches de *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus* et *Enterococcus*, possèdent le gène de l'histidine décarboxylase et produisent de l'histamine à différents niveaux. Notons par exemple la production d'histamine récemment découverte par la souche probiotique *Lactobacillus reuteri* entraînant une suppression de la production du facteur pro-inflammatoire de nécrose tumorale (TNF). De plus, la supplémentation en histidine a augmenté l'expression des gènes de l'histidine décarboxylase et la production d'histamine par *L. reuteri*. En plus du rôle de l'histamine dans l'immunomodulation observé dans cette étude, la production luminale d'histamine par *L. reuteri* peut influencer la signalisation dans le système nerveux entérique. Cependant, des études *in vivo* sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de l'histamine produite par les bactéries dans l'intestin et pour savoir si cette production n'induit pas d'effets secondaires. (15)

- 1-3.6 Les acides gras à chaîne courtes

Les acides gras à chaîne courte (AGCC) sont les principaux produits de la fermentation bactérienne des hydrates de carbone et des protéines dans l'intestin. Les principaux composés

sont les acides acétique, propionique et n-butyrique, présents dans le côlon dans des rapports quantitatif d'environ 60/20/20. Le principal site de production et d'absorption des AGCC est le gros intestin proximal, où la fermentation des aliments non digérés par les bactéries du côlon se produit à un rythme élevé.

Les bactéries qui produisent les AGCC comprennent, entre autres, des *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Clostridium* et *Prevotella*. Les AGCC ont plusieurs effets dans l'organisme, ils affectent entre autres le transport, le métabolisme avec le contrôle hépatique des lipides et des glucides, et enfin ils servent de sources d'énergie aux muscles, aux reins, au cœur et au cerveau.

Les AGCC agissent également comme molécules de signalisation. Le propionate, l'acétate et, dans une moindre mesure, le butyrate sont des ligands pour au moins deux récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), Gpr41 et Gpr43, qui sont largement exprimés dans l'intestin grêle distal, le côlon et les adipocytes. Au travers de l'interaction avec ces récepteurs, les AGCC sont capables de réguler des réponses immunitaires et inflammatoires intestinales.

Au niveau central, les AGCC peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et sont absorbés par les cellules gliales et, dans une moindre mesure, par les neurones, où l'on pense qu'ils constituent une source d'énergie majeure dans le métabolisme cellulaire, en particulier au cours du développement précoce du cerveau. Ils jouent également un rôle dans la signalisation cellulaire et dans la synthèse et la libération des neurotransmetteurs.

Il a été démontré que le propionate en particulier, modifie les systèmes de dopamine, de sérotonine et de glutamate d'une manière similaire à celle observée dans les troubles du spectre autistique. De plus, il a été démontré que la perfusion intraventriculaire de propionate chez le rat altérait le comportement social et provoquait des anomalies cérébrales, similaires à celles détectées dans l'autisme humain.

Le butyrate, quant à lui, est connu pour avoir de nombreuses fonctions physiologiques importantes dans les cellules eucaryotes. L'un des mécanismes cellulaires les plus reconnus pour l'action du butyrate est ses effets sur l'acétylation des histones, où l'inhibition de l'histone désacétylase facilite l'apparition de l'hyperacétylation des protéines des histones, facilitant ainsi l'accès aux enzymes de réparation de l'ADN. Il est intéressant de noter qu'il a été démontré que le butyrate de sodium a un effet antidépresseur dans le cerveau des souris.

Lorsqu'il est injecté par voie systémique, le butyrate de sodium induit une acétylation transitoire et de courte durée des histones dans le cortex frontal et l'hippocampe, en parallèle avec des changements dynamiques dans l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, ce qui entraîne une réponse comportementale semblable à celle d'un antidépresseur. (16) (17) (18)

- 1-3.7 Les acides gras à chaînes longues

Les acides gras à longue chaîne (AGPI-LC) jouent de nombreux rôles dans le cerveau, notamment des fonctions structurelles et de signalisation. Ils influencent la neurogenèse et la neurotransmission au sein du tissu nerveux. L'acide arachidonique (AA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) sont très concentrés dans le cerveau et sont des acides gras essentiels au développement neurologique. De plus, il existe un nombre croissant de preuves de leur rôle dans la santé mentale tout au long de la vie. Étant les principaux composants structurels des cellules du cerveau, l'AA et le DHA influencent les propriétés physiques de la membrane cellulaire, l'activité enzymatique, la régulation des canaux ioniques, des neurorécepteurs et leur signalisation.

Une étude a prouvé que l'administration d'une souche de *Bifidobacterium Breve* à des souris avait un impact significatif sur la composition en acides gras du cerveau. Les souris qui ont reçu cette souche pendant huit semaines ont présenté des concentrations significativement plus élevées d'AA et de DHA dans le cerveau par rapport aux souris non supplémentées. Il est intéressant de noter que cet effet était dépendant de la souche bactérienne, car il n'a pas été induit par une autre souche de *B. breve*. Le mécanisme par lequel la souche *B. breve* modifie la composition en acides gras est actuellement inconnu. Une hypothèse postule que la composition du microbiote intestinal influence l'absorption des acides gras par des mécanismes distincts.

Une autre étude a utilisé le modèle du poisson zèbre pour étudier comment le microbiote et le régime alimentaire interagissent pour réguler l'absorption des lipides dans l'épithélium intestinal. En comparant le poisson zèbre GF avec le poisson zèbre conventionnel, les auteurs ont démontré que le microbiote stimule l'absorption des acides gras et la

formation de gouttelettes de lipides à la fois dans l'épithélium intestinal et dans le foie. Des études antérieures ont également démontré que la manipulation du microbiote intestinal par des probiotiques entraînait une modification de la composition des graisses chez l'hôte. Cependant, une connaissance plus approfondie de ces interactions et des conséquences qu'elles ont pour l'hôte est nécessaire. (19) (20)

1-4 Voie immunitaire

Le système immunitaire joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre délicat entre le cerveau et l'intestin. Il est une voie de communication entre ces deux organes et sert d'intermédiaire privilégié pour échanger sur les agressions extérieures et sur le niveau d'inflammation.

Le microbiote intestinal imprime le système immunitaire des muqueuses et module l'activation immunitaire en dehors du système gastro-intestinal de l'hôte. L'intestin et les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT) sont le plus grand organe immunitaire du corps humain, fournissant une barrière entre les agents pathogènes d'origine externe et l'environnement interne. L'intestin est patrouillé par une variété de cellules immunitaires telles que les cellules T (Treg) et les cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui peuvent passer du GALT à d'autres tissus périphériques, y compris le système nerveux central et les autres sites lymphoïdes. En effet, les cellules immunitaires produites dans l'intestin pourraient traverser la barrière hémato-encéphalique et être réactivées dans le SNC par les CPA résidentes.

En situation d'homéostasie, un équilibre subtil est maintenu entre le microbiote et le système immunitaire muqueux inné de l'hôte, mais les perturbations de la composition microbienne intestinale perturbent cet équilibre, ce qui entraîne l'altération des profils de cytokines, ce qui peut entraîner un comportement et une cognition altérés.

Par exemple, l'administration périphérique de cytokines pro-inflammatoires chez les rongeurs induit des comportements de maladie tels que symptômes de type dépressif, perturbation du rythme circadien et réduction de l'appétit. De plus, l'état du système immunitaire acquis a été mis en cause dans des troubles psychiatriques et

neurodéveloppementaux, ce qui montre bien que l'intestin par le biais du système immunitaire peut atteindre le SNC et ses fonctions.

Malgré une appréciation croissante du rôle joué par le microbiote intestinal dans les mécanismes immunomodulateurs, son action précise reste à définir. Il est suggéré que les effets immunomodulateurs des bactéries commensales se produisent par la génération de populations de cellules Treg et la synthèse des cytokines anti-inflammatoires. De plus, la colonisation de souris sans germes avec des bactéries commensales favorise la production de Treg et d'IL-10 anti-inflammatoire, suggérant que les altérations du microbiote entérique peuvent avoir un impact en modulant les réponses inflammatoires de l'hôte dans la périphérie et le cerveau (Fig. 17.2).

1-5 Voie des peptides biologiquement actifs

En plus des voies immunitaires et nerveuses, l'intestin communique avec le cerveau par des voies de signalisation qui impliquent la libération de peptides intestinaux à partir des cellules entéroendocrines qui peuvent agir directement sur le cerveau. Les peptides intestinaux tels que la galanine, la ghréline et la leptine modulent le comportement alimentaire, l'homéostasie énergétique, le rythme circadien, le comportement sexuel, l'excitation et l'anxiété.

Par exemple, on suggère que la galanine module la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) au stress et peut agir comme un lien entre le stress, l'anxiété et la mémoire, étant donné les effets néfastes établis de la galanine sur la fonction cognitive (21). De même, la ghréline peut être impliquée dans la modulation de la réponse de l'HPA au stress ou aux changements de l'état métabolique. Les récepteurs de la leptine se trouvent dans les structures limbiques, et le traitement chronique de la leptine inverse les déficits comportementaux induits par le stress, ce qui suggère un rôle potentiel de cette hormone dans les processus émotionnels. De plus, les effets antidépresseurs de la leptine ont été démontrés chez des souris diabétiques. L'idée que des changements dans la composition du microbiote entérique peuvent modifier la libération de l'hormone intestinale est soutenue par des études probiotiques (22).

En outre, des études sans germes suggèrent que le microbiote intestinal sert de médiateur et régule la libération des peptides intestinaux, mais on sait peu de choses sur le mécanisme sous-jacent de l'aspect hormonal de la communication microbiote-cerveau-intestin. Le microbiote qui réside dans la muqueuse est à proximité immédiate des cellules endocrines de la muqueuse gastro-intestinale qui produisent plus de vingt hormones intestinales différentes. Outre les médiateurs immunitaires, les hormones intestinales peuvent donc jouer un rôle important en tant qu'intermédiaires entre le microbiote intestinal et les fonctions de l'hôte. La signalisation au cerveau par les hormones intestinales ne se fait pas seulement par voie endocrinienne, mais peut également impliquer l'activation de neurones afférents, en particulier dans le nerf vague, par la cholécystokinine et la ghréline par exemple. En outre, il est important de réaliser que les quatre voies de communication entre l'intestin et le cerveau ne fonctionnent pas de manière isolée, mais sont étroitement liées les unes aux autres.

Dans cette voie de signalisation, en plus des peptides intestinaux qui constituent les hormones intestinales, les cellules entéroendocrines sont capables de produire d'autres peptides, les neuropeptides.

Les neuropeptides sont une classe de molécules bien conservées au cours de l'évolution qui, par définition, fonctionnent comme des neurotransmetteurs dans les systèmes nerveux entérique, périphérique et centraux. En dehors de leur origine, il est souvent difficile de distinguer leur fonction de neuropeptides ou d'hormones intestinales, car ils agissent souvent par l'intermédiaire des mêmes récepteurs et systèmes de transduction cellulaire que les hormones intestinales. Ainsi, les neurones, les cellules endocrines, immunitaires, interstitielles, musculaires, épithéliales et microbiennes peuvent répondre à ces molécules de signalisation en exprimant les récepteurs peptidiques appropriés. Étant donné que les neuropeptides et les hormones intestinales ciblent les mêmes récepteurs cellulaires, les deux messagers convergent souvent dans des implications biologiques identiques ou similaires. Cette classe de messagers constituée à la fois des hormones intestinales et des neuropeptides est très vaste. En témoigne la figure 2 qui répertorie en fonction de leur année de découverte les différentes hormones et neuropeptides intestinaux.

ig. 2 : Découverte et identification de peptides régulateurs dans le tractus gastro-intestinal 1900-2000. La découverte est indiquée par l'année du premier rapport. Point blanc : hormone intestinale. Point noir : neuropeptide Chapitre 7 cryan

Les neuropeptides tels que la substance P, le peptide lié au gène de la calcitonine, et le NPY sont exprimés à tous les niveaux de l'axe microbiote-intestin-cerveau et sont susceptibles de jouer un rôle important dans la signalisation bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau. En théorie, des molécules de type neuropeptides peuvent également être produites par certains microbes, et le microbiote intestinal répondra aux neuropeptides et aux hormones intestinales s'il exprime les récepteurs correspondants. Cependant, les preuves directes que ces neuropeptides contribuent à la communication entre la communauté microbienne intestinale et le système nerveux central sont rares.

Il reste également à étudier si les altérations de la communauté microbienne intestinale ont un impact sur les systèmes neuropeptidiques du système nerveux central. Les informations disponibles se limitent principalement aux changements de niveau peptidique associés à la manipulation du microbiote intestinal.

Le neuropeptide Y (NPY) est une autre cible que l'on pense impliquée dans les interactions entre le microbiome et le cerveau, car il est sensible aux manipulations du microbiote et fonctionne à la fois comme un messager neural et endocrinien. Le NPY est présent à de nombreux endroits dans l'axe microbiote-cerveau-intestin et a un large éventail de fonctions telles que la régulation de l'humeur, la résistance au stress et la motilité gastro-intestinale.

En raison de sa proximité spatiale avec la muqueuse gastro-intestinale, le microbiote intestinal est en position privilégiée pour interagir avec les cellules épithéliales et pour modifier leur activité. Parmi ces cellules, les cellules entéroendocrines sont capables par leur sécrétion d'organiser l'activité des tissus cellulaires dans et en dehors du système digestif et, de cette façon, à transmettre des messages de la communauté microbienne de l'intestin.

Le rôle important de cette interaction microbiote-hôte est souligné par la découverte que la colonisation du côlon de la souris par une flore intestinale humaine augmente le niveau plasmatique du polypeptide Y, un effet qui est atténué par l'inhibition du RCPG correspondant. Une nouvelle fois, avec cet exemple, il apparaît évident que les différentes voies de communication interagissent entre elles, aucune signalisation n'est cloisonnée. Les peptides biologiquement actifs jouent des rôles très divers dans l'autoroute bidirectionnelle des données entre l'intestin et le cerveau et offrent des possibilités imprévues de recherche pour le développement de médicaments dans les troubles de l'axe cerveau-intestin. La multiplicité des messagers représente un défi pour comprendre les interactions complexes et entre croisées de cet axe. (23)

2) La voie du tryptophane et de la sérotonine :

2-1 Le tryptophane et la sérotonine, deux molécules indispensables

Au sein de l'axe cerveau-intestin, la sérotonine fonctionne comme un neurotransmetteur clé aux deux extrémités de ce réseau. En effet, la sérotonine et son précurseur, le tryptophane, ont un vaste répertoire physiologique (voir figure 3), ce qui les rend fondamentaux pour la santé, il existe de nombreuses associations entre les altérations de ce système et la maladie. Les perturbations de concentration de sérotonine dans le tractus digestif ont une influence sur les voies neuronales intestinales qui vont faire relais avec le réseau sérotoninergique central et ainsi modifier la neurotransmission du SNC.

Un nombre croissant de données indique également que l'influence de ce système sérotoninergique va bien au-delà de l'étude traditionnelle de ses voies de signalisation dans le système nerveux central. Il devient également de plus en plus évident, grâce aux études précliniques, que l'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme du tryptophane et sur le système sérotoninergique peut être un nœud important dans cette régulation. En effet,

comme nous l'avions écrit dans la sous-partie "Les voies de communication dans l'axe cerveau-intestin", le microbiote intestinal exerce un contrôle à plusieurs niveaux dans la voie tryptophane-sérotonine, il assure la disponibilité, le métabolisme, la signalisation, et l'équilibre des concentrations plasmatiques et centrales du tryptophane, de la sérotonine, et d'autres métabolites majeurs. (24)

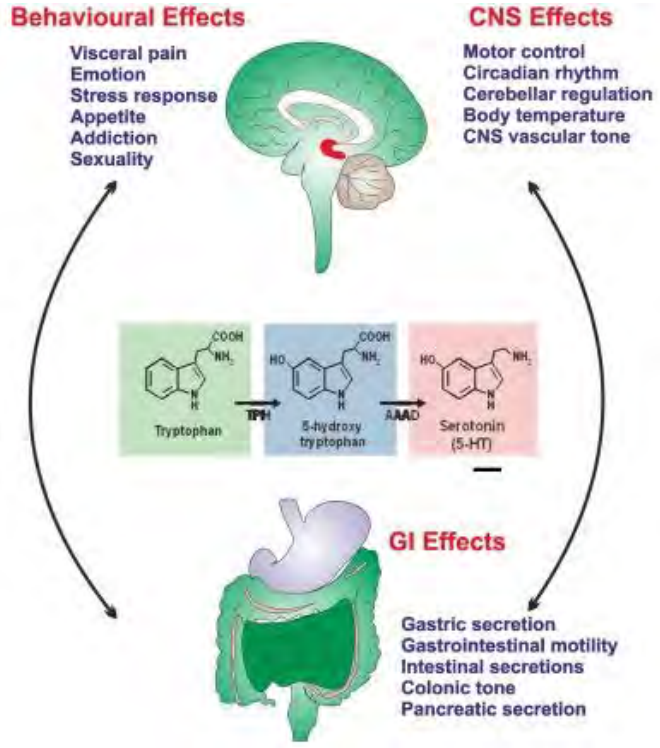


Fig. 3. L'axe cerveau-intestin et le métabolisme sérotoninergique.
Un réseau de communication bidirectionnel existe entre le cerveau et l'intestin, et le système sérotoninergique joue un rôle essentiel dans les fonctions et les actions qui se déroulent dans ces deux grands organes.

Effets sur le comportement :
- Douleurs viscérales
- Variation des émotions
- Réponse au stress
- Appétit
- Addiction
- Sexualité

Effets sur le système nerveux central :
- Contrôle moteur
- Rythme circadien
- Régulation du cervelet
- Température de l'organisme
- Tonalité vasculaire du système nerveux central

Effets sur le tractus digestif :
- Sécrétion gastrique
- Motilité gastro-intestinale
- Sécrétion intestinale
- Tonus du côlon
- Sécrétion pancréatique

2-2 Les voies métaboliques du tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, on ne le synthétise pas, il doit être apporté par l'alimentation. On le retrouve dans le riz complet, les légumineuses (soja, haricot, pois, lentille), les crucifères (brocoli, chou-fleur, chou de Bruxelles), les œufs, les produits laitiers, la viande, le poisson gras, le chocolat noir, la bananes, les noix et graines, et le lait maternel. Une fois absorbé par l'intestin et mis en circulation où il existe sous forme de fraction libre et liée à l'albumine, il peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) via le grand transporteur d'acides aminés, pour participer à la synthèse de la sérotonine dans le système nerveux central. Contrairement à ce que l'on peut penser, c'est dans l'intestin que l'on retrouve la majeure partie de la sérotonine. Elle y est synthétisée dans les cellules entérochromaffines et dans les nerfs entériques.

Le tryptophane a deux voies de métabolisation. La voie majoritaire est la voie de la kynurénine, la seconde est la voie de synthèse de la sérotonine. Pour produire de la sérotonine, deux enzymes sont utilisées. La première est la tryptophane hydroxylase et la seconde est l'acide aminé aromatique décarboxylase, il y a donc un métabolite intermédiaire de courte durée de vie, le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) (figure 4). Cette cascade synthétique est la même dans le système nerveux central et dans le tractus digestif.

Pour la voie métabolique majoritaire, deux enzymes se partagent une seule réaction pour transformer le tryptophane en kynurénine, la tryptophane-2,3-dioxygénase (TDO) et l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO). La TDO peut être induite par des glucocorticoïdes tels que le cortisol ou par le tryptophane lui-même, tandis que l'IDO est activée par des stimuli inflammatoires venus du système immunitaire, l'interféron étant le plus puissant.

Une fois la kynurénine produite, elle est métabolisée le long de deux branches distinctes (voir figure 3). Deux molécules peuvent alors être produites, soit l'acide quinolinique, soit l'acide kynurénique. Cette dernière molécule, à des concentrations normales, est neuroprotectrice contre l'excitotoxicité induite par l'acide quinolinique et, lorsqu'elle est anormalement élevée, elle provoque des troubles cognitifs. L'excitotoxicité est un processus pathologique d'altération et de destruction neuronale, par hyperactivation de l'acide glutamique et ses analogues. L'acide kynurénique et l'acide quinolinique agissent sur la neurotransmission glutamatergique en tant que, respectivement, antagoniste et agoniste du N-méthyl-D-aspartate.

Ces deux molécules sont agonistes et antagonistes de nombreux récepteurs différents, ce qui est responsable de leur effets centraux et parfois même gastro-intestinaux. Mais ces résultats d'interactions ligand-récepteurs ne font pas consensus et sont invalidés par certains chercheurs.

La kynurénine est capable de passer la barrière hémato-encéphalique pour synthétiser ces métabolites soit dans le SNC soit dans le tube digestif. Ainsi, la majorité de la kynurénine centrale est produite à la périphérie. La science pense donc que l'augmentation de la kynurénine plasmatique est un reflet fiable du taux de kynurénine centrale, bien qu'il faille le nuancer, puisqu'au niveau de la barrière hémato-encéphalique le tryptophane est en concurrence avec d'autres acides aminés et que le sport par exemple est capable de modifier ce passage. Cette voie de la kynurénine constitue alors un moyen pour réguler la disponibilité du tryptophane dans la voie métabolique de la sérotonine. (25)

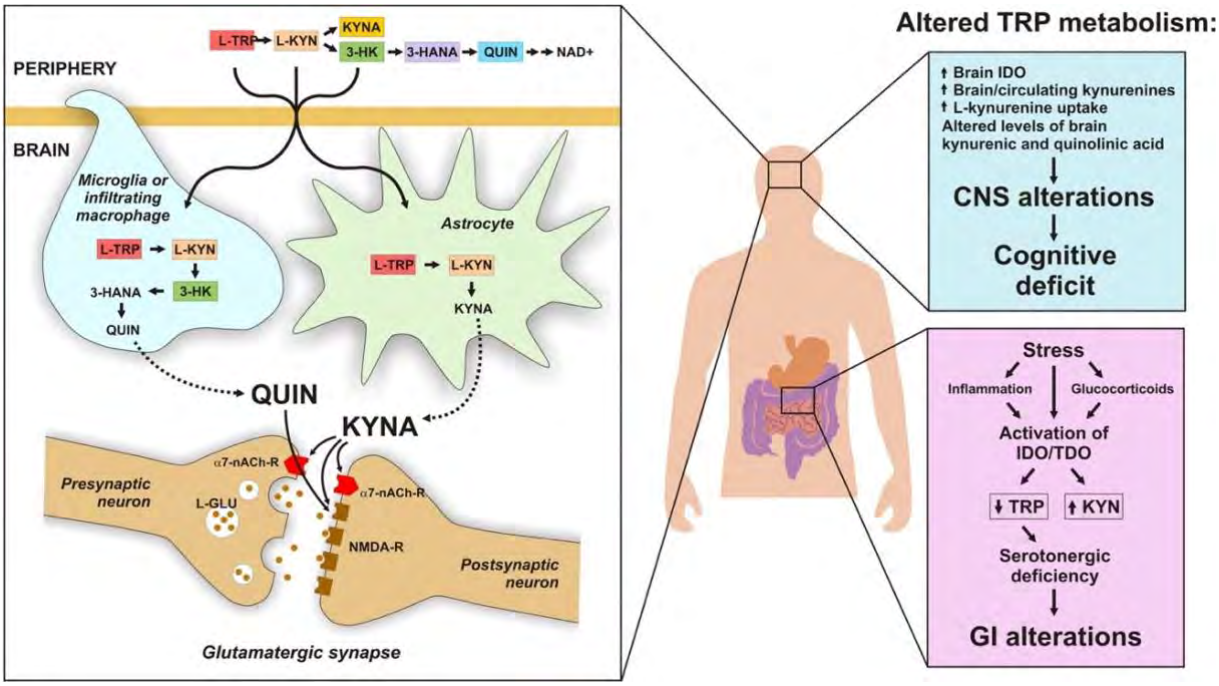


Fig. 4. La voie de la kynurénine dans le métabolisme du tryptophane. La grande majorité du tryptophane disponible (L-TRP) est métabolisée par la voie de la kynurénine. Une fois que la kynurénine (L-KYN) est formée, il procède le long de deux bras différents de la voie menant soit à la formation de l'acide kynurénique (KYNA) soit à celle de l'acide quinolénique (QUIN). La kynurénine formée en périphérie peut traverser la barrière hémato-encéphalique et constitue la principale source de kynurénine du SNC. Les enzymes responsables de la conversion initiale de la L-TRP en L-KYN, l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO) et le tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), peuvent être induites par le stress, le système immunitaire et les glucocorticoïdes.

2-3 L'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme du tryptophane

De nombreuses études se sont intéressées à l'influence possible du microbiote intestinal sur cette voie métabolique. Des souris sans germes ont été utilisées pour montrer ce lien entre microbiote et concentration plasmatique de tryptophane. L'hypothèse s'est alors confirmée, il a été constaté une augmentation du tryptophane plasmatique chez les souris sans germes, puis une normalisation des concentrations après la colonisation des souris (26). Certains résultats ont cependant été inattendus, les augmentations les plus importantes de tryptophane se sont retrouvées chez les mâles, et des augmentations de sérotonine dans l'hippocampe ont aussi été mises en évidence, mais elle ne se sont pas corrigées par l'introduction d'un microbiote sain, malgré le retour à la norme du taux de tryptophane plasmatique. (27)

Un autre résultat a surpris les scientifiques, une concentration élevée en tryptophane chez des souris sans germes s'est normalisée quatre jours après l'apport d'un microbiote viable, mais la correction a disparu au trentième jour. C'est la première fois que le temps devient un facteur dans une expérience de colonisation de souris sans germe et modifie des résultats. (27)

Pour étudier cette influence de la flore intestinale sur le réseau tryptophane-sérotonine, la recherche a utilisé des souches probiotiques pour modifier le microbiote et voir les modifications qui en découlent. Nous avons déjà abordé précédemment l'étude où l'administration de la souche probiotique *Bifidobactérium infantis* à des rats a entraîné une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de tryptophane et d'acide kynurénique chez ces animaux. (11)

D'autres études ont ensuite montré que le microbiote n'influence pas que la voie tryptophane-sérotonine, mais également la voie tryptophane-kynurénine. L'étude du rapport kynurénine/tryptophane est un indice de l'activité des enzymes IDO et TDO qui catalysent le passage du tryptophane en kynurénine. En effet, sur des souris sans germes, il a été observé une diminution du rapport kynurénine/tryptophane par rapport aux animaux conventionnels et, dès l'introduction d'un microbiote intestinal sain, la balance s'est corrigée (29).

D'autres chercheurs ont rapporté des augmentations des concentrations plasmatiques de kynurénine et du rapport kynurénine/tryptophane au quatrième jour et au trentième jour suivant la colonisation de souris par un microbiote viable.

L'ensemble de ces études confirme la capacité du microbiote intestinal à influencer le système sérotoninergique de l'hôte *via* le métabolisme du tryptophane. Connaissant le rôle central qu'occupe la sérotonine dans la dépression en tant que neuromédiateur, nous comprenons que le microbiote intestinal en dirigeant le métabolisme du tryptophane est capable de moduler directement notre SNC, notre humeur, et nos émotions. Nous allons voir quelles pistes ont étudié les chercheurs pour trouver les mécanismes microbiens responsables de cette perturbation. (28)

2-4 Les mécanismes sous-jacents à la régulation du métabolisme du tryptophane par la flore intestinale

Le premier mécanisme étudié ici a été décrit en 2013 dans une étude qui analysait le métabolisme du tryptophane après l'administration chez le rat d'une souche bactérienne, le *Lactobacillus johnsonii*. Les conséquences de cette manipulation de flore ont été une réduction de la concentration plasmatique de la kynurénine et une augmentation de la production de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans l'iléon de l'animal. En outre, il a été prouvé en laboratoire que *L. johnsonii*, *in vitro*, supprime l'activité de l'IDO dans des cellules épithéliales intestinales *via* sa production de H_2O_2 (30). Cette découverte est en accord avec d'autres études démontrant que l'H_2O_2 active la fonction peroxydase de l'IDO qui induit l'oxydation des protéines mais inhibe son activité enzymatique première (31). De plus, la production de H_2O_2 est une caractéristique commune à de nombreuses bactéries lactiques, donc, si ce mécanisme s'avère correct, il est à la disposition de plusieurs micro-organismes de la flore intestinale. Cette capacité d'inhibition de l'IDO par des bactéries peut être vue comme un moyen de défense puisque l'indoleamine-2,3-dioxygénase, de par sa consommation de tryptophane et de par sa production de métabolites toxiques dans la voie de la kynurénine, a une fonction antimicrobienne.

Enfin, les dérèglements d'activités de la TDO et de l'IDO semblent aussi pertinents pour d'autres pathologies de l'axe cerveau-intestin, notamment le syndrome du côlon irritable, qui est également une maladie associée à des troubles des systèmes sérotoninergiques digestifs et centraux.

Le deuxième mécanisme que nous allons voir a été découvert beaucoup plus récemment, en 2017. Les scientifiques pour lancer leur étude se sont appuyés sur trois notions déjà admises et sur une hypothèse. En effet, il était déjà connu que des variations du microbiote intestinal peuvent affecter l'expression des gènes neurotrophiques tels que le Bdnf, le facteur neurotrophique du cerveau (32). Il était donc admis que la flore intestinale influence les voies de transcription liées à l'activité du système nerveux central. Enfin, il avait également déjà été démontré que l'inhibition de miARN dans l'hippocampe entraînait des modifications du comportement cognitif chez les rongeurs. (33)

Les chercheurs ont donc voulu prouver que la flore intestinale est nécessaire à un contrôle correct des miARN pour l'expression de gènes dans l'hippocampe. Les microARN de transcription sont des ARN monocaténaires non codants qui régulent l'expression des gènes eucaryotes après la transcription. L'analyse par micropuces s'est alors portée sur des

prélèvements d'hippocampes de souris mâles et femelles sans germes conventionnelles et sans germes colonisées. Il a alors été constaté une augmentation significative de plusieurs miARN des souris mâles colonisées par rapport aux souris mâles sans germes conventionnelles. Donc le statut de colonisation microbienne et le sexe affectent l'expression de ces miARN dans l'hippocampe. Après les colonisations des souris sans germes par un microbiote sain, l'expression des miARN est revenue à la normale. Les chercheurs ont voulu aller plus loin et comprendre quels gènes et quelles voies étaient ciblés par les miARN, et donc quels gènes étaient ciblés par le microbiote intestinal. La voie tryptophane-kynurénine a alors été identifiée comme une voie ciblée par le mécanisme des miARN. On comprend alors que le microbiote intestinal a la capacité de réguler l'expression des miARN dans l'hippocampe. En découle alors la participation de la flore intestinale à l'expression des gènes de la voie tryptophane-kynurénine.

Toutes ces découvertes suggèrent que le rôle crucial des miARN et celui du microbiote intestinal dans le neurodéveloppement se chevauchent et ouvrent la possibilité expérimentale d'abord, puis un jour peut-être thérapeutique, de cibler le microbiome intestinal pour influencer l'expression des miARN de l'hippocampe. Le statut de colonisation seul peut ne pas être le déterminant exclusif de la régulation des miARN, des facteurs tels que le régime alimentaire et l'exercice physique doivent également être pris en compte. D'autres travaux sont nécessaires pour examiner les interactions spécifiques aux espèces en utilisant des études de mono-association, ainsi que pour étudier le rôle potentiel des métabolites bactériens dans la régulation des miARN dans le SNC. Il est encore tôt pour le dire, mais il est possible qu'un grand nombre des effets comportementaux médiés par le microbiote intestinal soit contrôlé par les miARN, étant donné cette corrélation entre la fonction des miARN et celle du microbiote dans la communication cerveau-intestin. Il existe une intersection importante entre les acteurs de l'axe intestin-cerveau (axe Hypothalamo-hypophysaire, système immunitaire et système nerveux) et les miARN.

Le troisième mécanisme de régulation du tryptophane par les bactéries est un mécanisme plus direct que précédemment. En effet, la flore intestinale est capable d'utiliser directement le tryptophane, ce qui limite potentiellement sa disponibilité pour l'hôte. En plus de ce besoin physiologique bactérien, certaines souches bactériennes abritent une tryptophanase, qui est capable de produire de l'indole à partir du tryptophane (34). On peut

par exemple citer *bacteroides fragilis* qui possède cette enzyme et qui s'est illustrée dans les troubles autistiques par des anomalies gazeuses et intestinales (35). Pour l'hôte, et pour la physiologie bactérienne la production d'indole est biologiquement pertinente, et a de multiples fonctions (36). En plus de consommer le tryptophane, les bactéries peuvent aussi le synthétiser grâce à la tryptophane synthase, ce qui peut modifier l'équilibre intestinal du tryptophane (37).

L'équilibre entre la synthèse, la consommation, et le métabolisme bactérien du tryptophane joue probablement un rôle important dans la détermination de la disponibilité du tryptophane gastro-intestinal et circulant pour l'hôte, en plus de l'apport alimentaire de cet acide aminé essentiel. Cumulativement, ces facteurs peuvent également moduler la synthèse de la sérotonine, avec des implications pour la neurotransmission à la fois dans le système nerveux entérique et dans le système nerveux central.

Ce chapitre nous a éclairés sur le rôle important de la sérotonine dans l'intestin et dans le cerveau. Ce neurotransmetteur assure de nombreuses fonctions indispensables dans ces organes. Un déséquilibre de ce système est d'ailleurs responsable de troubles du SNC et du tractus digestif. Lorsque l'on étudie la sérotonine, il faut également comprendre qu'elle n'est pas seule, tout un métabolisme l'entoure, avec de multiples voies de métabolisation et ainsi plusieurs métabolites, dont tous sont actifs et jouent des rôles majeurs dans l'homéostasie des tissus concernés. Enfin, nous avons vu que la flore intestinale a le pouvoir d'intervenir dans ce métabolisme et peut ainsi moduler la voie sérotoninergique. Des recherches sont encore nécessaires pour comprendre tous les rouages de cette mécanique, puisque le microbiote intestinal n'est sûrement pas le seul acteur de cette régulation. Ces découvertes nous offrent de nouvelles perspectives thérapeutiques et de recherches dans la prise en charge et la compréhension de la dépression *via* le microbiote intestinal.

3) L'hyperperméabilité intestinale

3-1 Présentation de la barrière intestinale

Au niveau gastro-intestinal, les surfaces des muqueuses sont le premier endroit où les particules immunogènes, les toxines environnementales et les antigènes dérivés de micro-

organismes accèdent au système immunitaire. La face luminale de la muqueuse de l'iléon et du jéjunum est recouverte de nombreuses villosités, qui sont à leur tour composées de myriades de microvillosités, ce qui donne une surface de contact physique finale d'environ 400 m^2. Cette énorme surface épithéliale favorise l'absorption des nutriments et le transport de l'eau et des électrolytes à travers la barrière intestinale vers la circulation systémique.

Dans des conditions de fonctionnement normales, la barrière intestinale est capable d'empêcher efficacement la plupart des antigènes environnementaux et externes d'interagir ouvertement avec les nombreux et divers éléments qui composent le système immunitaire associé aux muqueuses. Environ 70 % des cellules immunitaires du corps résident dans le tractus gastro-intestinal et forment le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT).

Ce super-système évolutif est capable de traiter une quantité étonnante d'antigènes et de particules non immunogènes, environ 100 tonnes en une vie, en ne considérant que les composants dérivés des aliments. Plus important encore, pour développer la tolérance orale et les réponses immunitaires actives adéquates nécessaires à la prévention des maladies et des inflammations, cette charge immunogène géante doit être gérée de manière à ce que l'équilibre inflammatoire physiologique soit constamment préservé. Pour cela, la barrière intestinale a la capacité de sélectionner les antigènes luminaux du soi et du non-soi qui vont rencontrer le système immunitaire afin de l'éduquer. En effet, le système immunitaire a besoin d'apprendre quels antigènes il doit tolérer et quels autres il doit combattre. Il pourra alors adapter sa réponse immunitaire en fonction de la dangerosité de la molécule qu'il rencontrera. Ainsi la survie de notre organisme dépend en grande partie de sa capacité à fournir constamment une série de réponses complexes, dynamiques et adaptées pour contrer les menaces internes et environnementales, afin de maintenir un équilibre à notre organisme. Cet équilibre fonctionnel s'appelle l'homéostasie.

La barrière intestinale est constituée de différentes couches consécutives, comprenant la flore intestinale, le mucus externe, l'épithélium colonnaire, la matrice extracellulaire en dessous, et la lamina propria la plus interne. À l'intérieur de la lamina propria, on trouve des vaisseaux sanguins et lymphatiques, une grande quantité de cellules immunitaires résidentes (plasmocytes, lymphocytes, macrophages, éosinophiles, mastocytes, cellules dendritiques, etc.), et un nombre important de terminaisons nerveuses intrinsèques et extrinsèques. Tous ces composants peuvent avoir des fonctions effectrices et modulatrices pertinentes pour le

contrôle de l'inflammation, de l'absorption et de la sécrétion, du transport des macromolécules et des processus métaboliques. De nombreuses preuves confirment aujourd'hui l'existence d'une communication multidirectionnelle entre les composants de ce réseau local de régulation. La communication se fait par la libération de médiateurs chimiques, tels que les neuropeptides, les neuro-hormones, les neurotransmetteurs, les cytokines, les chimiokines, les facteurs de croissance et d'autres molécules régulatrices. La régulation de la physiologie intestinale est également assurée par l'activité du système nerveux entérique et du système nerveux central. (38)

Le passage des molécules de la lumière intestinale à la lamina propria se fait principalement par deux voies différentes : la voie paracellulaire, qui permet aux petites molécules (< 600 Da) de diffuser à travers des jonctions serrées situées entre les cellules épithéliales intestinales adjacentes ; la voie transcellulaire, qui permet le passage de plus grosses particules à travers les cellules épithéliales par des processus d'endocytose ou d'exocytose.

Les entérocytes sont étroitement liés les uns aux autres par les complexes de jonctions apicales qui séparent la membrane apicale de la membrane basolatérale. Ces complexes de jonctions apicales sont composés de jonctions serrées, de jonctions adhérentes et de desmosomes. Le complexe de jonction serrée limite l'absorption d'antigènes microbiens et alimentaires et empêche le passage d'éléments cellulaires à travers. Les jonctions serrées sont situées au niveau du site le plus apical de l'épithélium et sont composées de protéines intracellulaires et membranaires de surface. Les protéines intracellulaires sont les zonula occludens et la cinguline. Les protéines membranaires de surface ou transmembranaires comprennent l'occludine, les claudines et les molécules d'adhésion jonctionnelles. Les jonctions serrées ont pour fonctions de sceller l'espace intercellulaire et de réguler la perméabilité intestinale. Les jonctions adhérentes sont situées sous les jonctions serrées et sont principalement composées de filaments d'e-cadhérine, de caténine et d'actine. Ces complexes protéiques fournissent la force nécessaire pour maintenir les cellules ensemble. (38)

3-2 Le microbiote intestinal, un acteur de la perméabilité intestinale

Une des fonctions de la flore intestinale est de maintenir l'homéostasie de l'épithélium intestinal, de renforcer l'étanchéité et de maintenir l'intégrité de la barrière intestinale. Il a été démontré que le microbiote intestinal influence la fonction de la barrière intestinale. Contrairement aux agents pathogènes, les probiotiques ont montré qu'ils augmentent la stabilisation des jonctions serrées et la restauration de la barrière intestinale. Pour ce faire, les probiotiques sont capables d'augmenter l'expression de l'occludine et de la Zonuline-2, mais également en parallèle ils peuvent accroître leur redistribution vers les limites apicales des cellules.

On peut par exemple citer le *Lactobacillus rhamnosus GG* qui améliore la fonction de la barrière intestinale dans l'intestin immature du murin par l'induction de l'expression de la claudine 3, la régulation de l'apoptose, et la promotion des réponses cytoprotectrices. On peut encore évoquer le cas de certaines souches spécifiques de *Lactobacillus salivarus* qui empêchent la réduction de la résistance transépithéliale induite par le peroxyde d'hydrogène. (39)

Des mélanges de probiotiques ont aussi été testés, et ainsi une addition de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium breve* a contribué à maintenir l'intégrité de la barrière de la muqueuse du côlon dans un modèle Dextran Sulfate de Sodium, en régulant à la baisse la production d'oxyde nitrique par les macrophages et en augmentant la production de mucus. (40)

Dans une autre étude, l'administration d'un mélange de probiotiques a empêché non seulement la diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées, mais aussi l'augmentation du rapport apoptotique épithélial induit par une colite aiguë (41).

Les probiotiques améliorent également les dommages intestinaux secondaires à un stress, avec des comorbidités psychiatriques. En effet, il a été démontré que le *Lactobacillus farciminis* supprime l'hyperperméabilité et l'endotoxémie induites par le stress et prévient la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire et la neuro-inflammation chez les rats soumis à un stress de contention partielle. (42)

Maintenant, sans parler de probiotique, mais de notre flore intestinale de sa richesse et de la diversité des espèces bactériennes qui la peuplent, nous pouvons affirmer que certaines souches commensales sont, elles aussi, capables de toutes ces manœuvres sur la muqueuse intestinale. Au quotidien, notre flore commensale régule la perméabilité de notre barrière intestinale. Pour prouver cela, nous pouvons citer une étude qui montre que la recolonisation de segments coliques chirurgicalement exclus chez les rats par une flore mixte entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale (43). La présence de bactéries dans notre flore mais aussi leur composition affecte la fonction de la barrière intestinale. Certaines bactéries commensales, dont *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Streptococcus viridans*, ont augmenté de manière significative la perméabilité intestinale, tandis que *Lactobacillus brevis* a eu l'effet inverse, en réduisant la perméabilité (43). Pour avoir un compte rendu plus exhaustif des études précliniques sur les probiotiques et la barrière intestinale, il faut consulter la source (44).

Le microbiote intestinal participe aussi à l'intégrité d'une autre barrière de notre organisme, la barrière hémato-encéphalique (BHE). On pense moins à des interactions possibles entre notre flore intestinale et la BHE, mais les similitudes structurelles entre les deux barrières font que les métabolites bactériens peuvent la moduler.

Une étude a analysé ce phénomène et a constaté que l'exposition de souris adultes sans germes au microbiote fécal provenant de donneurs exempts d'agents pathogènes a diminué la perméabilité de la BHE et a augmenté l'expression des protéines de jonction serrées (44). Ils ont aussi découvert que la mono-colonisation d'intestin de souris adultes sans germes avec des acides gras à chaîne courte produits par des souches bactériennes a normalisé la perméabilité de la BHE, tandis que le butyrate de sodium a été associé à une expression accrue d'occludine dans le cortex frontal et l'hippocampe. Dans le cadre de notre sous-partie sur la perméabilité intestinale et la dépression, ce détail n'est pas anodin, car les bactéries et ses métabolites traversant la barrière intestinale peuvent ensuite se retrouver dans la circulation générale et donc au contact de la BHE. La BHE constitue le dernier rempart avant l'inflammation du SNC, mais, s'il y a parallèlement une dysbiose intestinale existante elle doit probablement rendre la BHE poreuse. Par conséquent, ces dernières années, l'attention de la recherche s'est portée sur le rôle potentiel du microbiote dans la physiopathologie des troubles psychiatriques tels que la dépression et l'anxiété.

Seule, l'action directe des bactéries intestinales ne serait probablement pas suffisante pour réguler la fonction de barrière aux antigènes. Effectivement, derrière la barrière intestinale se trouvent le système immunitaire et son réseau complexe de communication *via* les interleukines, cytokines, et autres voies de signalisations. Mais les bactéries ont tout de même pleinement leur place dans ce système de contrôle de la perméabilité intestinale. Et, nous allons le voir, le système immunitaire, activé par les bactéries luminales ou leurs métabolites, est indispensable pour réguler la barrière intestinale et assurer son imperméabilité. La libération de médiateurs inflammatoires peut modifier directement ou indirectement la capacité de perméabilité intestinale.

3-3 L'hyperperméabilité intestinale et l'inflammation, un duo perdant

La barrière intestinale est la première protection du SNC vis-à-vis des pathogènes extérieurs. Plusieurs études ont montré que la dérégulation de cette barrière, et donc sa perméabilité par rapport aux antigènes du non-soi, est mise en cause chez le patient dépressif. Nous allons étudier quelques-unes de ces études pour confirmer le rôle de ce dysfonctionnement dans la dépression. Nous allons également voir l'implication importante du système immunitaire dans cette fuite intestinale, et surtout les conséquences inflammatoires de cette translocation bactérienne.

Dans notre flore intestinale commensale se trouvent des bactéries potentiellement toxiques, ce sont les entérobactéries à Gram négatif. De manière physiologique, ces bactéries présentent un risque modéré tant qu'elles restent en quantité suffisante et qu'elles restent cloisonnées dans la lumière de l'intestin, c'est-à-dire que la barrière intestinale conserve son inviolabilité. Le danger de ces bactéries vient de leur endotoxine, le lipopolysaccharide (LPS), cette molécule fait partie de l'architecture de la paroi bactérienne. Elle est notamment connue pour provoquer des comportements de type dépressif après son injection dans la circulation sanguine. Sur des souris, l'administration de LPS provoque l'anhédonie et supprime l'alimentation de l'animal, baisse son poids corporel, diminue ses interactions sociales et l'activité dans le test en champ libre (45). Le LPS est également capable d'induire des comportements de type anxieux, y compris un comportement exploratoire réduit et des interactions sociales diminuées. (46)

Il est donc une pièce centrale dans la physiopathologie de la dépression, et surtout dans son approche par le prisme de la flore intestinale, au vu de son origine bactérienne. Nous verrons qu'il constitue un excellent biomarqueur de la perméabilité intestinale et qu'il déclenche des réponses immunitaires importantes. Une fois le LPS transporté au-delà de la barrière intestinale, au contact des ganglions lymphatiques mésentériques, le site de présentation des antigènes, les cellules immunitaires vont s'activer. Cette activation du système immunitaire se traduit par une forte production de cytokines et d'interleukines pro-inflammatoire et d'une production d'immunoglobulines contre le LPS.

Dans un second temps, en cas de défaillance des défenses immunitaires locales ou systémiques, les bactéries gram-négatives transloquées peuvent se propager de manière systémique, et ainsi atteindre la barrière hémato-encéphalique et créer une inflammation généralisée et du SNC. Ce phénomène explique pourquoi l'intestin peut être un organe qui produit des médiateurs inflammatoires même en l'absence de lésion inflammatoire. La perméabilité intestinale permet donc une translocation bactérienne de la lumière intestinale vers l'interstitium intestinal, où, en l'absence d'une lésion inflammatoire, mais par l'activation de l'immunité à médiation cellulaire, on génère une inflammation systémique.

Nous allons à présent voir plus en détail le mécanisme de signalisation du LPS bactérien dans le système immunitaire. Tout d'abord, le LPS est reconnu sur les membranes de surface par le complexe CD14-Toll-like recepteur 4 (TLR4), qui est exprimé par un certain nombre de cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques, les macrophages, les neutrophiles, les cellules T et les cellules B, mais on les retrouve également sur des cellules non immunes, comme les cellules épithéliales, endothéliales, les neurones, les cellules microgliales et les astrocytes. Les TLR ne sont donc pas doués uniquement de capacités immunitaires, puisqu'on les retrouve aussi sur des cellules non immunes. Ils peuvent par exemple après leur activation par d'autres ligands, stimuler la prolifération des cellules épithéliales, stimuler la sécrétion d'IgA et de peptides antimicrobiens dans la lumière intestinale. Dans le SNC, ils sont également capables de réguler le neurodéveloppement, la croissance des cellules dendritiques et le comportement anxieux chez la souris.

En intracellulaire après interaction avec le LPS, le complexe TLR4 va initier les voies de transduction du signal par le biais du facteur nucléaire NF- κβ, qui va déclencher l'expression des gènes contrôlant les réponses immunitaires innées, et guider le développement de l'immunité acquise spécifique à l'antigène. Ainsi, une sécrétion importante de molécules impliquée dans la dépression, des cytokines pro-inflammatoire, dont IL-1 et TNF- α, et des dérivés de l'acide arachidonique vont être sécrétées par les cellules immunitaires activées. Le LPS et les cytokines pro-inflammatoires peuvent ensuite être transportées vers le cerveau par la voie nerveuse, *via* leurs signaux dans la signalisation vagale, ou par la voie humorale *via* la lymphe et le sang. Sur place, le LPS va interagir avec un complexe TLR4 pour créer de l'inflammation dans le SNC, et les cytokines vont arriver pour déplacer l'inflammation vers le SNC.

Nous comprenons donc que l'interaction LPS-TLR4 est un rouage central de l'inflammation locale puis systémique retrouvée dans la dépression. En conséquence, la dérégulation de ce processus ou son activation excessive peuvent entraîner des réponses inflammatoires chroniques et inappropriées qui auront des conséquences sur le SNC. (48)

De cet intestin fuyant qui laisse passer des bactéries pathogènes et de cette voie de signalisation du complexe LPS-TLR4 est née l'hypothèse que cette inflammation d'origine intestinale puisse être à l'origine ou en entretien du fond inflammatoire retrouvé dans la dépression. Entre l'inflammation intestinale et l'inflammation de bas grade observée dans la dépression, la séquence n'est pas encore claire. Il n'a pas encore été identifié formellement d'ordre entre elles. De plus, la source de l'inflammation de bas grade rapportée dans la dépression reste à être identifiée. Est-ce l'inflammation intestinale qui découle de la perméabilité intestinale ? Ou au contraire est-ce cette inflammation chronique qui augmente la perméabilité de la barrière et ainsi la translocation des bactéries ? Nous ne savons pas pour le moment, et l'inflammation dans la dépression sera traitée dans la prochaine grande partie.

3-4 Les biomarqueurs intestinaux de la dépression

Plusieurs études comparatives cherchent à trouver, chez des patients déprimés, des marqueurs biologiques de la perméabilité intestinale. En effet, il existe de nombreuses molécules, protéines, ou autres métabolites qui doivent exister seulement dans la lumière

intestinale et qu'on ne doit pas retrouver dans le sang ou les autres tissus. Si c'est le cas, c'est qu'il y a une rupture de l'imperméabilité de la barrière intestinale, et c'est donc à ce moment-là que le marqueur est intéressant à mesurer. Les deux études que nous allons voir analysent en partie les mêmes biomarqueurs, mais elles ont des résultats et des interprétations différentes.

-La première d'entre elles a pour objectif de démontrer l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale humaine dans la dépression, par la mesure plasmatique de biomarqueurs, la zonuline et le taux de la protéine de liaison aux acides gras intestinaux 2 (FABP2), corrélés avec le LPS plasmatique et le microbiome intestinal altéré. (50)

La zonuline est le seul modulateur physiologique connu de jonctions étroites intercellulaires. Lorsqu'elle est exprimée, la zonuline va déséquilibrer les jonctions serrées et donc altérer la perméabilité de la barrière intestinale et de la BHE (49). La FABP2 est une protéine cytoplasmique qui se trouve dans les entérocytes de l'intestin grêle, et des niveaux plasmatiques élevés indiquent une lésion des entérocytes.

Les résultats de cette étude mettent en évidence plusieurs différences entre les groupes "dépression" et les "sujets non dépressifs et asymptotiques pour des troubles physiques gastro-intestinaux". Il est mesuré dans le plasma des patients dépressifs une augmentation significative du taux de FABP2, du LPS et de la zonuline, par rapport aux témoins sains.

L'augmentation de la zonuline est perçue par les chercheurs comme une régulation à la hausse et une libération par le microbiote dysbiotique. La présence de ces trois marqueurs dans la circulation systémique témoigne donc d'une fracture de la barrière intestinale. La seconde vague de résultats révèle une dysbiose intestinale chez les sujets atteints, contrairement aux sujets sains. Et une surreprésentation des gènes de biosynthèse du LPS est mesurée dans le microbiote déviant des sujets dépressifs. Ces résultats soutiennent donc l'hypothèse selon laquelle les troubles dépressifs sont associés à une dysbiose intestinale et à une perméabilité intestinale accrue. Ils soulignent également que l'intestin peut être considéré comme une nouvelle cible pour la prise en charge des troubles dépressifs, même chez les patients ne souffrant pas de troubles intestinaux.

-La seconde étude mesure les niveaux plasmatiques de la zonuline et du FABP2, chez des patients ayant récemment fait une tentative de suicide (TS), des sujets atteints de dépression sans antécédents de tentative de suicide, et des témoins sains (51). En parallèle dans ces mêmes groupes, il va aussi être relevé le taux d'interleukine-6 (IL-6), une cytokine pro-inflammatoire dont le taux a déjà été relevé haut chez les personnes ayant fait une tentative de suicide, le taux de sCD14 et à la gravité des symptômes.

Le CD14 soluble (sCD14) est un corécepteur du LPS, il forme avec les toll-like récepteurs le complexe TLR4. Il est considéré comme un marqueur d'activation des monocytes et d'autres cellules mononucléaires sanguines libérées après stimulation. Les LPS induisent sa sécrétion par les cellules immunitaires, l'hypothèse est donc émise que des niveaux plasmatiques élevés de sCD14 reflètent l'exposition aux LPS. Cependant, étant donné que la sCD14 est un marqueur non spécifique de l'activation des monocytes et qu'il peut être libéré des cellules immunitaires par d'autres mécanismes non dépendants des LPS, il n'est pas un biomarqueur spécifique de la perméabilité intestinale.

Des différences significatives ont été retrouvées entre les groupes. Le groupe TS présentait des taux de FABP2 nettement plus élevés et des taux de zonuline plus faibles que ceux du groupe sain et du groupe dépressif sans antécédent de suicide. Chez tous les sujets, le FABP2 a eu une corrélation négative avec la zonuline et positive avec l'IL- 6, la sCD14 et avec la gravité des symptômes dépressifs. La zonuline est corrélée négativement et significativement avec l'IL-6, mais pas avec la sCD14. Les taux de zonuline plasmatique ont été associés de manière négative à la FABP2 dans les trois groupes, ce qui suggère que ces deux marqueurs sanguins peuvent représenter des aspects différents de l'intégrité intestinale dans cet échantillon.

On constate donc que, entre cette étude et l'étude précédente, la comparaison du taux de zonuline entre les groupes dépressifs et sains révèle une différence entre elles. Les auteurs de la deuxième étude analysent la baisse du taux de zonuline plasmatique dans le groupe atteint, par l'hypothèse que les niveaux de zonuline plus faibles reflètent une plus grande mort ou un dysfonctionnement des cellules épithéliales intestinales.

On retrouve dans la littérature scientifique une étude antérieure qui relève elle aussi les taux de FABP2 et de zonuline dans un groupe de patients caractérisés par une perméabilité

accrue. Il s'agit d'une analyse sur des personnes atteintes du VIH, qui a montré que ces deux marqueurs sont également mesurés avec un inversement corrélé et qu'un taux élevé de FABP2 et une faible zonuline permettent de prédire la mortalité (52).

Les auteurs de ces études reconnaissent en être aux balbutiements de l'analyse de la perméabilité intestinale en psychiatrie. Ils soulignent la nécessité d'en apprendre encore sur la barrière intestinale et de mieux en comprendre les mécanismes. Ils admettent également le besoin de réplication de ces études, et pourquoi pas dans des populations plus grandes. En revanche, leurs conclusions confirment une altération de la barrière intestinale chez les sujets déprimés, avec des rôles à jouer dans ce scénario par la flore intestinale et l'inflammation.

3-5 La réactivité du système immunitaire dans la dépression

Nous allons à présent voir, dans une nouvelle étude, que l'état dépressif se caractérise également par une réactivité de notre système immunitaire autre que la réponse inflammatoire vue précédemment. En effet, tout en gardant centrale la notion d'hyperperméabilité intestinale, nous allons constater que notre système d'alerte et de veille aux pathogènes est capable, lui aussi, de détecter les biomarqueurs de la fuite intestinale hors de leur lieu de confinement. L'objectif de cette étude est donc de montrer une augmentation des réponses immunitaires à médiation cellulaire contre le LPS des bactéries gram négatives retrouvées normalement dans la lumière intestinale, chez le sujet dépressif.

La première conclusion majeure, tirée tout droit des résultats obtenus, est que la dépression s'accompagne d'une production d'IgA et d'IgM contre le LPS des bactéries commensales à gram négatif. Donc le système immunitaire intestinal a bien su reconnaître le LPS qui a franchi la barrière intestinale poreuse du patient déprimé.

La deuxième conclusion extraite des résultats est que la dépression chronique est associée à une augmentation des réponses IgM, mais des aussi IgA contre le LPS des bactéries à gram négatif. Cela indique donc que les commensales gram-négatives se sont propagées au-delà des ganglions lymphatiques mésentériques, jusque dans la circulation systémique. Si seule la réponse des IgA dirigée vers le LPS était augmentée, on aurait pu conclure que la réponse immunitaire est confinée au système immunitaire muqueux et que les bactéries n'ont donc pas atteint la circulation plasmatique. Cette deuxième conclusion confirme bien que,

lorsque la pathologie s'installe, la translocation bactérienne et la réponse immunitaire ne sont plus des problèmes intestinaux, mais se généralisent bien à la circulation plasmatique et deviennent des problèmes systémiques.

La troisième et dernière conclusion de cette étude est que les augmentations de production des IgA étaient corrélées significativement avec les symptômes gastro-intestinaux des patients dépressifs. Autrement dit, la présence et le degré d'intensité des symptômes gastro-intestinaux chez les sujets dépressifs reflètent des aberrations dans leur perméabilité intestinale et la réactivité de leur immunité à médiation cellulaire par la sécrétion d'IgA à lutter contre ses conséquences bactériennes.

Cette étude confirme bien la perte d'intégrité de la barrière intestinale chez le sujet dépressif et l'importance de porter attention aux symptômes digestifs lors d'une recherche d'hyperperméabilité intestinale. (47)

Une dernière étude va être traitée ici, afin de résumer et confirmer ce qui a été dit dans cette sous-partie. L'objectif de cette étude est d'étudier les voies pro-inflammatoires liées à l'hypothèse de l'intestin fuyant chez les dépressifs, basée sur la translocation intestinale présumée de bactéries Gram-négatives et une réponse immunitaire anormale médiée par le Toll-Like Receptor-4 (TLR-4). (53)

Des patients atteints de dépression et des sujets témoins ont participé à l'étude. Il a été mesuré dans leurs cellules mononucléaires du sang périphérique : l'ARN de TLR4, l'ARN de TLR2 (le témoin), et l'expression de NF-κβ le facteur clé de la transcription des protéines pro-inflammatoires médiée par le LPS. Dans le plasma de tous les volontaires, il a en outre été relevé le taux d'IL6, le taux de CRP, et la translocation bactérienne a été identifiée par la mesure de l'ADN 16S du microbiote intestinal dans la circulation sanguine. Deux analyses ont à chaque fois été réalisées. Une première à t1, c'est-à-dire avant une thérapie cognitivo-comportementale, une autre à t2, après la thérapie.

Il a été trouvé des expressions significativement élevées des ARN des protéines TLR4 et NF-κβ et de l'ADNr 16S dans le groupe malade à t1 par rapport aux sujets témoins sains. Ces mêmes marqueurs ont montré une diminution significative entre les deux mesures t1 et t2, ils ont donc été sensibles à la thérapie. Cette réduction des marqueurs pro-inflammatoires pendant la prise en charge a été associée à une amélioration clinique plus prononcée. En parallèle, l'analyse de TLR2 n'a donné aucune différence entre les groupes de patients, ni de

changement entre t1 et t2. Ces résultats pour le marqueur témoin confirment le crédit à donner aux autres mesures qui, elles, sont significativement différentes. L'expertise des taux d'IL6 et de CRP décrit une légère augmentation de leur concentration chez les patients atteints, mais qui n'évolue pas après la prise en charge thérapeutique. Les auteurs justifient cette faible augmentation des marqueurs de l'inflammation par le biais de constitution des groupes, avec le groupe de patients atteints, composé d'individus non chroniques et non gravement atteints.

D'autres études nous confirment déjà que cette hypothèse est la bonne, puisqu'une réponse inflammatoire plus prononcée a été observée chez des patients chroniques atteints de troubles dépressifs majeurs ayant des antécédents d'épisodes multiples et une fréquence élevée de comorbidité. (54)

Cette étude valide donc les différents phénomènes cités précédemment dans la pathogénicité de la dépression : la translocation bactérienne, la voie de signalisation par le TLR4 et le NF-κβ, et l'inflammation systémique observée.

Pour conclure, nous pouvons dire que le rôle de la barrière intestinale est majeur dans la dépression. Elle sépare les pathogènes de la lumière intestinale et notre système immunitaire. Si elle n'assume plus correctement cette fonction, la rencontre des deux parties va créer une inflammation d'abord locale, puis systémique, qui va atteindre le SNC et perturber son fonctionnement. Cette dérégulation seule ne suffirait probablement pas à déclencher une dépression. En revanche, dans la globalité de la pathogénicité de la maladie, l'hyperperméabilité intestinale a toute sa place. Elle doit être prise plus au sérieux en termes de mesure préventive et thérapeutique et être mieux exploitée en clinique et sur un plan expérimental. La flore intestinale est un associé au quotidien de la barrière intestinale, ils sont indissociables et dépendent l'un de l'autre.

4) Les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire

4-1 L'axe hypothalamo-hypophysaire dans la dépression

Chez le mammifère, l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) est le circuit physiologique responsable de la régulation des réponses au stress dans l'organisme. Dans l'ensemble, le

stress peut être considéré comme une réponse évolutive nécessaire à un stimulus, qui entraîne l'activation dans le corps du mécanisme de lutte ou de fuite, essentiel à la survie de tout organisme. En quelques secondes, l'activation de l'axe HPA permet à l'organisme de répondre aux menaces en donnant la priorité aux fonctions essentielles, aux comportements défensifs (tels que la cognition et l'approvisionnement en énergie), plutôt qu'aux fonctions physiologiques liées à la subsistance (telles que la digestion). L'activation de l'axe HPA stimule les neurones dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus pour qu'ils sécrètent de l'arginine vasopressine (AVP) et du facteur de libération de la corticotrophine (CRF), qui, à leur tour, déclenchent la production et la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans l'hypophyse antérieure. En conséquence, l'ACTH induit la production et la sécrétion de minéralocorticoïdes et de glucocorticoïdes du cortex surrénal vers la circulation sanguine.

Chez l'homme, le principal glucocorticoïde produit par les glandes surrénales, dans le sang, est le cortisol. Afin de réguler tout ce système descendant et activateur, il existe une boucle de rétro-contrôle du cortisol sur les différents étages de production d'hormones de l'axe HPA.

Le mécanisme de rétroaction fonctionne de telle manière qu'un niveau élevé de cortisol inhibe la libération d'ACTH et de CRF par sa fixation sur le noyau paraventriculaire, l'hypophyse et l'hippocampe sur les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR). Il en résulte un retour à l'état physiologique après une activation aiguë du système.

Les GR sont exprimés non seulement dans l'axe HPA mais aussi dans tout l'organisme, y compris l'intestin, les cellules immunitaires, et dans les zones limbiques du cerveau comme l'hippocampe. Ils agissent comme facteurs de transcription intranucléaires et façonnent l'organisation fonctionnelle et structurelle des circuits neuronaux, inflammatoires et hormonaux qui contrôlent la réponse comportementale au stress.

Réduire le rôle de ces hormones surrénaliennes à leurs simples actions dans la réactivité au stress serait une erreur. Elles sont des hormones vitales qui régulent le métabolisme et l'immunité, mais aussi la survie neuronale et la neurogenèse.

Dans l'organisme, l'axe HPA se caractérise également, par son implication dans l'allostasie. L'allostasie est l'ensemble des réactions physiologiques que l'organisme doit mettre en place face à une menace ou à une perturbation de l'homéostasie, pour trouver un

nouvel équilibre et assurer une adaptation face à ce défi. Toutefois, ces adaptations peuvent représenter un coût physiologique important pour l'organisme en raison de la suractivité ou de l'inactivité répétée des systèmes correcteurs. Dans le cadre de l'axe HPA, la charge allostatique est représentée par une exposition de l'organisme répétée ou continue au stress extérieur. Lorsque ce stress, cette charge, deviennent trop lourds à contrebalancer par l'axe HPA, la compensation pour maintenir l'équilibre n'est plus possible, et c'est alors la dérégulation de l'axe. Il est intéressant de relever que la déficience de l'axe HPA est associée à des symptômes caractéristiques de la dépression, le désespoir, les troubles du sommeil et les altérations de l'appétit et du poids corporel. C'est d'ailleurs pourquoi dans la maladie de Cushing, une affection caractérisée par une perturbation de l'axe HPA, on retrouve ces mêmes symptômes.

La dépression est donc indissociable de la dérégulation de cet axe. Une augmentation de la sécrétion et de la réactivité du cortisol, ainsi que la perte de la rétro-inhibition sont les anomalies de l'axe HPA le plus largement observées chez les patients atteints de dépression. On retrouve aussi des niveaux élevés de CRH dans le liquide céphalo-rachidien basal, une augmentation de la taille et de l'activité des glandes pituitaires et surrénales, et des réductions volumétriques de l'hippocampe. (55)

4.2 Les glucocorticoïdes dans la dépression

Les glucocorticoïdes représentent une composante essentielle du système homéostatique de l'organisme, leurs niveaux dans le sang et les tissus doivent rester dans une fourchette optimale. En effet, si l'on cite l'exemple du cerveau, ces hormones ont des effets profonds sur le SNC. Il a été démontré qu'elles régulent la survie neuronale, la neurogenèse, l'acquisition de nouveaux souvenirs, et l'évaluation émotionnelle des événements. On comprend donc qu'un excès ou une perturbation de leurs niveaux de circulation peut avoir des effets délétères sur notre physiologie cérébrale. Par conséquent, l'implication des glucocorticoïdes dans le stress et dans le fonctionnement du cerveau pourrait expliquer, au moins en partie, les anomalies de l'HPA observées dans les troubles psychiatriques tel que la dépression.

Les glucocorticoïdes agissent en se liant aux GR, qui sont ensuite activés et peuvent ainsi se transloquer dans le noyau. Lors de la liaison du ligand, le GR subit un changement de

conformation, ce qui entraîne sa dissociation du complexe de protéines chaperonnes et provoque l'exposition d'un signal de localisation nucléaire qui permet sa translocation dans le noyau. Une fois dans le noyau, le GR soit se lie à l'ADN et déclenche l'expression de gènes anti-inflammatoires, soit agit indirectement par interaction protéine-protéine pour inhiber l'activité d'un certain nombre de voies de signalisation, impliquant le recrutement de molécules co-répresseurs. L'augmentation de sécrétion du cortisol retrouvée chez les patients déprimés et la perte de la boucle de rétro-inhibition signifient que l'organisme a perdu sa sensibilité aux glucocorticoïdes. (56)

On parle alors de résistance de l'organisme aux glucocorticoïdes, c'est-à-dire que les surrénales sont obligées d'avoir une surproduction de cortisol pour atteindre l'effet normal souhaité.

Plusieurs études successives ont étudié le phénomène de résistance aux glucocorticoïdes dans la dépression et en ont conclu que la défaillance dans le système se trouve au niveau des récepteurs aux glucocorticoïdes (57). Cette découverte est notamment due à des études sur les antidépresseurs (58). Effectivement, on retrouve dans ces analyses que ces traitements dans des modèles humains, animaux et cellulaires ont tendance à augmenter la fonction du GR. Or, si pour avoir son effet antidépresseur un traitement doit augmenter la fonction d'un récepteur, plutôt que de la diminuer, c'est que le récepteur connaît une défaillance qui bloque sa voie de signalisation.

Cette perturbation, telle qu'elle est supposée se produire dans la dépression, peut donc résulter d'une réduction de la liaison des glucocorticoïdes au GR, d'une réduction de l'expression du GR, d'une activation accrue des voies inflammatoires ou d'un manque d'activité des co-répresseurs.

En réalité, cette résistance aux glucocorticoïdes est due aux voies de transduction du signal des cytokines, se sont-elles qui perturbent la fonction et l'expression des récepteurs des glucocorticoïdes. Or, les cytokines représentent le réseau pro-inflammatoire de l'organisme contre lequel se bat l'axe HPA avec le cortisol qui est une molécule anti-inflammatoire. Ainsi les cytokines en bloquant la signalisation intracellulaire du cortisol, elles freinent le système qui les inhibe. Cette résistance dépendante des cytokines diminue la rétro-inhibition sur la libération de l'ACTH, ce qui intensifie le système de réponse au stress, et entraîne des réponses inflammatoires non contrôlées qui alimente davantage la dépression (59).

Il faut retenir la notion de résistance aux glucocorticoïdes causée par l'inflammation, l'inefficacité de la boucle de rétrocontrôle dans la dépression, et l'inflammation incontrôlée qui découle de tout ça.

4-3 Les glucocorticoïdes et la neurodégénérescence

Nous allons aborder un dernier point concernant les glucocorticoïdes dans la dépression, la neurodégénérescence.

Pendant la dépression, plusieurs régions du cerveau, en particulier l'hippocampe, subissent des changements structurels. Les études de neuro-imagerie ont constamment montré une réduction de la taille et du volume de l'hippocampe chez des patients souffrant de dépression récurrente (60). La balance entre un processus neurodégénératif ou un affaiblissement de la neurogenèse pour expliquer ce constat de perte de matière est difficile à faire pencher. En effet, nous verrons plus loin qu'une diminution de la neurogenèse dans l'hippocampe adulte est aussi une cause de défaillance de l'axe HPA dans la dépression. Gageons donc, sans prendre beaucoup de risques, que ces deux processus se passent parallèlement dans l'hippocampe.

À propos de la neurodégénérescence, plusieurs études ont montré que le rétrécissement de l'hippocampe est lié à la rétraction dendritique, à la suppression de la neurogenèse adulte, et à la mort neuronale, sous la baguette des niveaux élevés de glucocorticoïdes (61). L'excès d'hormones anti-inflammatoires n'est pas le seul responsable de ces morts cellulaires. Il ne faut surtout pas négliger le processus inflammatoire chronique, qui participe à la neurodégénérescence au cours de la dépression. Le taux important de cytokines inflammatoires, les dommages causés par les radicaux libres d'oxygène, et le catabolisme du tryptophane sont autant de mécanismes relevés chez des patients atteints de dépression et corroborés par des modèles animaux de dépression, responsables de la mort de neurones de l'hippocampe (62) .

Il paraît tout de même important d'écrire ici que le constat de neurodégénérescence dans la dépression ne fait pas consensus auprès des chercheurs. Les études histopathologiques concernant l'hippocampe des patients dépressifs ne s'accordent pas toutes sur des preuves de neurodégénérescence (63). En revanche les scientifiques ne

remettent pas en question la capacité des glucocorticoïdes ou des autres composés anti-inflammatoires à engendrer une mort neuronale.

4-4 La flore intestinale et le développement de l'axe HPA en début de vie

Le début de la vie représente une période de colonisation bactérienne, une période où un milieu auparavant stérile est habité par des micro-organismes qui sont susceptibles de rester résidents tout au long de la vie de l'animal. Le système de réponse au stress est fonctionnellement immature à la naissance, son développement durant cette période coïncide avec la colonisation bactérienne intestinale. C'est pourquoi l'environnement post-natal a un grand impact sur le développement de la flore intestinale, du SNC et des réponses hormonales et immunitaires.

Par conséquent, les événements défavorables du début de vie qui interrompent ce développement, tels que des prises importantes d'antibiotiques, une infection majeure ou un stress puissant, seront associés plus tard à un système de réponse au stress mal adapté et peuvent accroître la vulnérabilité aux maladies. Justement, la dépression est une maladie pouvant être associée à un stress de l'organisme en début de vie. Les recherches se sont alors multipliées pour comprendre ce qui perturbe le système de réponse au stress pendant cette période post-natale agitée, à tel point qu'on puisse être prédisposé à développer une dépression ou un syndrome de l'intestin irritable.

Nous allons voir quelles ont été les conclusions d'une étude mesurant la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire à un stress de contention chez des souris GF, des souris avec flore normale sans agents pathogènes spécifiques (SPF) et avec des souris gnotobiotiques, c'est-à-dire des souris GF où il a été inoculé à l'animal seulement une souche unique pour analyser l'effet de cette souche seule. Au moment de l'étude, la science savait peu de choses sur l'interaction entre la flore bactérienne post-natale et son impact sur le développement du SNC.

Il a été constaté chez les souris GF une augmentation plasmatiques du CRF, de l'ACTH et de la corticostérone par rapport au taux des souris SPF. En revanche, ces mêmes souris présentaient dans le cortex et l'hippocampe des niveaux réduits de l'expression du facteur neurotrophiques dérivé du cerveau le BDNF. Le niveau d'expression de l'ARNm du récepteur

au glucocorticoïde était, lui aussi, significativement plus bas dans le cortex des souris GF que chez les SPF.

On constate donc que chez les GF l'absence de flore intestinale a déréglé la production d'hormones par l'axe HPA et a aussi perturbé l'expression génique et protéique des molécules clés de la neurogenèse.

Par la suite, il a été tenté de rééquilibrer l'axe de gestion du stress des souris GF avec une transplantation d'une flore microbienne à un stade précoce ou un stade tardif de développement. Ainsi la réponse HPA accrue a été partiellement corrigée au stade précoce, mais pas par une reconstitution exercée à un stade ultérieur, ce qui indique donc que l'exposition à une flore totale à un stade initial de développement est nécessaire pour que le système HPA devienne entièrement sensible à la régulation neurale inhibitrice.

Au contraire, une reconstitution de la souris GF avec *Bifidobacterium infantis*, une souche probiotique, a inversé la réponse exagérée au stress par l'axe HPA, des taux normaux de corticostérone ont été retrouvés. Un probiotique adapté est donc capable de reréguler l'axe HPA et de normaliser ses fonctions. (64)

C'est à présent aux souris gnotobiotiques de passer à l'étude, elles ont été transplantées par une souche *E.coli* entéropathogène ou une souche *E.coli* entéropathogène mutante incapable de traverser la barrière intestinale, afin de voir l'impact d'une souche pathogène sur le neurodéveloppement et de juger de l'importance de la barrière intestinale. Pour *E. coli* native, la réponse au stress par rapport aux souris GF a été augmentée, cela est cohérent avec une autre étude qui démontre que l'exposition de rats nouveau-nés à une faible dose d'endotoxine entraîne des modifications à long terme de l'activité de l'axe HPA, avec des concentrations plasmatiques élevées de corticostérone.

Ces résultats conduisent à la possibilité cliniquement importante que l'infection néonatale par des bactéries pathologiques puisse altérer le développement des systèmes neuronaux de l'axe HPA et puisse ainsi prédisposer les individus à une future dépression.

Avec les souris transplantées par l'*E.coli* mutante, il n'y a pas eu de différence dans la réaction au stress par l'axe HPA par rapport aux souris GF.

Ce résultat souligne l'importance de la barrière intestinale et de la capacité bactérienne à se transloquer au-delà de cette séparation pour interagir avec le SNC.

L'ensemble de ces résultats révèle que la flore intestinale pendant la période post-natale est un déterminant environnemental important pour le développement de l'axe HPA et la programmation de sa réponse au stress tout au long de la vie. (65)

Le mauvais développement de l'axe HPA est un facteur de prédisposition à l'apparition d'une dépression plus tard dans la vie. Ainsi la série d'événements possibles concernant cette colonisation microbienne au cours de la petite enfance peut avoir un impact durable sur la réactivité au stress par le SNC.

Le mécanisme exact par lequel les signaux viscéraux provenant de la colonisation bactérienne sont transmis au cerveau n'est pas sûr. Cependant, la voie humorale médiée par les cytokines et la voie neurale par le nerf vague sont suggérées. En effet, il existe maintenant des preuves irréfutables que plusieurs familles de cytokines, en particulier l'interleukine-1, augmentent l'activité sécrétoire de l'axe HPA.

Par ailleurs, il a été mesuré dans cette étude une rapide augmentation en six heures de l'ARNm de c-Fos, un facteur de transcription, dans le noyau paraventriculaire après l'inoculation de souche bactérienne. Or, dans ce délai, il n'y a eu aucune augmentation de cytokine dans le plasma et un prétraitement par anticorps anti-IL-6 n'a pas bloqué cette expression d'ARNm. Ces dernières constatations supposent donc l'existence d'une voie neurale.

En accord avec cette spéculation une étude a rapporté que la vagotomie sous-diaphragmatique atténue l'expression de c-Fos dans le noyau paraventriculaire et le noyau supra-optique chez les rats inoculés avec *Salmonella Typhimurium*. Il semble donc que les deux voies de communication humorale et neurale coexistent et évoluent en parallèle pour la neurogenèse de l'axe HPA par la flore intestinale. (66)

4-5 Le microbiote intestinale et la neurogenèse adulte de l'axe HPA

Des études pionnières des années 1960 ont fourni les premières preuves que de nouveaux neurones sont générés dans l'hippocampe adulte du rat et du cobaye, mettant fin au dogme de longue date selon lequel les neurones ne sont plus générés dans le SNC après la naissance. Le phénomène de neurogenèse adulte est alors né, il se définit comme un processus de génération de nouvelles cellules neuronales à partir d'un pool de cellules

souches neuronales qui se projettent dans l'hippocampe, où elles deviennent des neurones fonctionnels qui sont intégrés dans le circuit cérébral.

L'une des principales raisons de s'interroger sur le rôle potentiel de la neurogenèse de l'hippocampe adulte dans la dépression est que le stress chronique, un facteur de risque et de précipitation de la dépression, a été signalé comme diminuant la neurogenèse de l'hippocampe adulte (67). Comme l'hippocampe participe à la modulation de la rétroaction négative de l'axe HPA, l'hypothèse a été émise que les déficiences de la neurogenèse de l'hippocampe adulte pourraient être impliquées dans la perturbation de la boucle de rétroaction de l'axe HPA, potentialisant ainsi son dérèglement, comme observé chez une grande partie des patients atteints de dépression.

D'autre part, il a été démontré que le traitement chronique avec différents types de médicaments antidépresseurs et d'autres manipulations qui induisent des effets de type antidépressif, comme la thérapie électroconvulsive et l'exercice, augmentent la neurogenèse de l'hippocampe adulte chez les rongeurs. Il est intéressant, et pertinent pour l'hyperactivité de l'axe HPA observée en dépression, de démontrer que la neurogenèse de l'hippocampe adulte est nécessaire à la normalisation du fonctionnement de cet axe par les traitements antidépresseurs. Le temps nécessaire à ces traitements pour exercer leurs effets thérapeutiques correspond au temps nécessaire aux cellules de l'hippocampe nouvellement générées pour mûrir et s'intégrer dans le réseau neuronal, ce qui correspond à l'observation selon laquelle la neurogenèse de l'hippocampe adulte est nécessaire à l'activité antidépressive. (68)

Après avoir expliqué la place de la neurogenèse dans la dépression, nous allons voir le rôle du microbiote intestinal dans ce processus. Nous allons nous appuyer sur deux études importantes dans ce domaine.

-La première étude analyse l'impact chez les souris adultes d'une antibiothérapie sur la flore intestinale et la neurogenèse de l'hippocampe, afin d'établir un lien entre les bactéries commensales et la neurogenèse.

Le premier résultat est que les antibiotiques diminuent la neurogenèse des progéniteurs neuronaux et des neurones matures de l'hippocampe.

Une transplantation d'une flore intestinale SPF n'a pas totalement corrigé les déficits de neurogenèse, ce qui implique un effet direct des antibiotiques sur l'hôte. En effet, il a été démontré dans d'autres études que les changements dans l'expression des gènes dans l'intestin des souris traitées par antibiotique étaient dus à au moins deux facteurs : l'épuisement du microbiote, et les effets directs des antibiotiques sur les tissus de l'hôte (69).

Les effets directs des antibiotiques ont été démontrés ensuite dans une autre étude, qui a montré qu'ils peuvent influencer les mitochondries de l'hôte, qui conservent de nombreuses caractéristiques des bactéries dont elles sont issues (70). Seule la prise de probiotique deux à quatre jours après l'arrêt des traitements ou l'exercice ont rétabli complètement la neurogenèse. Les probiotiques semble avoir un impact moindre sur la prolifération neuronale et favorisent principalement la survie des cellules progénitrices. Le traitement par probiotique a aussi permis de remédier aux déficits comportementaux engendrés par l'antibiothérapie, dans un test de reconnaissance d'objets, mais ils n'ont pas amélioré le niveau de base. (71)

Après ces découvertes, les chercheurs ont souhaité trouver le lien manquant entre l'intestin et le SNC pour moduler la neurogenèse de l'hippocampe.

Au vu du rôle prépondérant de l'inflammation dans la dépression et de l'éducation essentielle du système immunitaire intestinale par la flore microbienne, il semblait cohérent que le système immunitaire puisse servir de lien additionnel et il fallait donc rechercher dans cette voie-là.

Ils ont alors analysé les populations de cellules immunitaires infiltrantes dans des préparations provenant d'un hémisphère cérébral de souris traitées par antibiotiques et ont détecté que les proportions de monocytes Ly6Chi avaient diminué de manière significative par rapport au groupe SPF naïf. Afin de confirmer le rôle de cette population monocytaire dans la neurogenèse, les analyses ont encore été poussées. Il a été détecté que la reconstitution avec la flore intestinale SPF ne permettait pas d'inverser la baisse des monocytes Ly6Chi infiltrant le cerveau, ce qui indique un effet durable des antibiotiques sur l'homéostasie du cerveau. En revanche, parallèlement à une augmentation de la neurogenèse, l'accès aux roues et le traitement probiotique ont considérablement augmenté les proportions de monocytes Ly6Chi dans le cerveau, tandis que le nombre de la population de monocyte témoin est resté inchangé.

Pour déterminer si l'afflux de monocytes Ly6Chi était une cause, un effet, ou simplement corrélé avec le taux de neurogenèse de l'hippocampe, les chercheurs ont utilisé les trois stratégies suivantes pour modifier le nombre de monocytes : épuisement génétique, utilisation d'anticorps anti-CCR2 MC-21 qui éliminent spécifiquement les monocytes Ly6Chi dans le cerveau, et le transfert adoptif. L'élimination des monocytes Ly6Chi a entraîné une diminution de la neurogenèse, tandis que le transfert adoptif de monocytes Ly6Chi a totalement sauvé la neurogenèse après un traitement antibiotique.

Ces résultats confirment que les monocytes Ly6Chi sont des messagers importants entre la périphérie et le cerveau afin de rétablir l'homéostasie du SNC.

Il est alors proposé que le sauvetage de la neurogenèse et des déficits de comportement chez les souris traitées aux antibiotiques par les probiotiques soit partiellement médié par les monocytes Ly6Chi.

En revanche, comme la neurogenèse adulte est une procédure complexe orchestrée par plusieurs facteurs, tels que les neurotransmetteurs, les métabolites, ainsi que les hormones, la baisse de la neurogenèse chez les souris traitées par antibiotiques pourrait être déterminée par de multiples aspects en plus des niveaux de monocytes Ly6Chi et de la flore intestinale. (72)

En conclusion, cette étude démontre que le microbiote intestinal participe au processus de neurogenèse adulte de l'hippocampe. Ce phénomène faisant partie intégrante de la physiopathologie de la dépression, on constate une nouvelle fois l'importance de la flore intestinale dans ce trouble psychiatrique.

Ces résultats mettent aussi en lumière l'implication cruciale des monocytes Ly6Chi qui sont essentiels pour l'effet réparateur de la flore intestinale sur la plasticité neuronale et jouent donc un rôle dans l'axe cerveau-intestin. Toutefois, il n'est pas exclu que d'autres populations résidentes du SNC, telles que les cellules microgliales, les astrocytes, les cellules endothéliales, ou les cellules progénitrices neurales puissent recevoir des signaux supplémentaires impliquant d'autres mécanismes et influençant eux aussi la différenciation et la prolifération des neurones de l'hippocampe.

-La seconde étude analyse les effets d'une composition probiotique sur, l'axe HPA, la neurogenèse dans le SNC, et la plasticité neuronale des souris stressées par le test d'évitement de l'eau.

Le test stressant a été appliqué ou non à l'animal et les résultats ont été comparés. Les réponses de l'axe HPA et du système nerveux autonome au stress chronique ont été évaluées par des mesures de la corticostérone plasmatique et des catécholamines. Des marqueurs spécifiques pour l'activité neuronale, la neurogenèse et la plasticité synaptique ont été utilisés pour évaluer l'activité cérébrale.

La plasticité neuronale dans le cerveau est un processus normal tout au long de la vie dans la formation de nouvelles connexions synaptiques inter-neuronales ou entre neurones et cellules gliales. Cependant, le stress peut inhiber cette plasticité et entraîner une atrophie cérébrale. Le stress peut donc être un frein à la plasticité neuronale en tant que puissant régulateur négatif de la neurogenèse. Dans les troubles psychiatriques, ces changements se produisent dans des zones sensibles du cerveau et peuvent ainsi jouer un rôle dans la mémoire et les états émotionnels dépressifs. Dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, le stress chronique peut enrayer la plasticité des circuits de stress par la rétraction des dendrites apicales, la suppression de la neurogenèse de certains neurones et une diminution de l'expression des récepteurs glucocorticoïdes.

Dans l'étude, la formulation probiotique *L. helveticus R0052* et *B. longum R0175* a atténué l'axe HPA et la réponse du SNA au stress chronique, comme en témoigne la diminution des niveaux plasmatiques de corticostérone, d'adrénaline et de noradrénaline chez les souris stressées. De plus, le prétraitement probiotique a empêché la diminution de la neurogenèse hippocampique induite par le test et a également rétabli l'expression des gènes hypothalamiques impliqués dans la plasticité synaptique. En revanche, le traitement au *L. salivarius* n'a eu aucun effet sur la réponse neuroendocrine au stress chronique. L'analyse transcriptionnelle a montré que le BDNF est régulé à la hausse après un traitement probiotique chez les souris stressées.

De plus, il est intéressant de noter que d'autres gènes connus pour participer à la neurotransmission et à la plasticité des synapses sont également apparus modulés par les probiotiques. Par exemple, l'expression hypothalamique de gènes régulateurs de l'exocytose de la vésicule synaptique dans les neurones, a été réduite après le traitement. Un autre groupe de gènes fortement impliqués dans le remodelage des tissus, l'organisation du cytosquelette,

l'adhésion cellulaire et l'élongation axonale a également été modulé chez ces souris stressées et recevant le traitement probiotique. Les souris knockout pour ces mêmes gènes présentent une anxiété moindre et un comportement moins dépressif.

Sur cette base, il est suggéré dans cette étude que le traitement probiotique chez les souris stressées régule les fonctions synaptiques dans les réseaux neuronaux et protège donc contre les changements synaptiques aberrants induits par le stress dans le cerveau.

Cette étude apporte également la preuve concluante de l'effet de la formulation probiotique sur la dérégulation chronique de l'activité cérébrale induite par le stress et responsable de dépression. Les bactéries sont alors capables de corriger la plasticité cérébrale anormale, la réduction de la neurogenèse et l'augmentation de l'hormone du stress.

Cela confirme le rôle de notre microbiote intestinal dans la régulation neurologiques des diverses voies de signalisation de notre axe HPA pour répondre au mieux à un stress. L'atténuation de l'axe protège la plasticité neuronale au niveau hypothalamique et, par conséquent, maintient l'activité cérébrale contre les dégâts des circuits cérébraux induits par le stress. (73)

Ces données soutiennent nos conclusions et suggèrent que certaines souches bactériennes commensales favorisent la neurogenèse dans l'hippocampe chez les souris stressées, en améliorant la récupération fonctionnelle de cette plasticité synaptique. Il est donc possible de diminuer la prédisposition à la dépression ou de baisser la symptomatologie de la dépression par le remaniement de la flore intestinale chez des patients avec un axe HPA dérégulé.

II) Inflammation et dépression

1) La découverte de l'inflammation dans la physiopathologie de la dépression

1-1 L'hypothèse des cytokines

Les théories sur les dysfonctionnements sérotoninergiques, l'hypersécrétion de cortisol, et l'hyperperméabilité intestinale développées précédemment ne suffisent pas à elles seules à expliquer la survenue de la dépression. La dépression étant un trouble complexe, il est probable que des altérations de plusieurs systèmes interagissant entre eux sous-tendent la pathogenèse de la maladie.

Les preuves que les processus inflammatoires médiés par les cytokines jouent un rôle important dans le développement de la dépression sont maintenant solides. La dépression est très répandue dans les maladies infectieuses, auto-immunes et neurodégénératives, et cette comorbidité ne peut être attribuée uniquement à la détresse psychologique de la maladie de départ. En effet, la dépression est plus fréquente chez les patients atteints de maladies chroniques associées à une activation immunitaire, telles que les maladies cardiovasculaires, la polyarthrite rhumatoïde, la bronchopneumopathie chronique obstructive et le diabète de type 1. L'inflammation joue donc un rôle clé dans la pathogenèse de la dépression pour un sous-ensemble de personnes déprimées. En contrepartie, la réciproque est aussi vraie, la dépression déclenche des réponses cytokines plus importantes à des facteurs de stress et à des agents pathogènes auxquels l'organisme ne semble pas s'habituer. On dit que la dépression et l'inflammation se nourrissent l'une l'autre et forment une boucle bidirectionnelle.

En fait, l'activation du système immunitaire inflammatoire provoque de nombreuses modifications neuroendocrines, dont beaucoup sont similaires à celles provoquées par des facteurs de stress physiques ou psychologiques. De plus, il a été proposé que le cerveau réagit à une activation immunitaire centrale comme s'il s'agissait d'un facteur de stress (74). Pendant longtemps, il a été considéré comme un organe privilégié d'un point de vue immunologique, mais nous savons maintenant que les cytokines pro-inflammatoires produites en réponse aux infections périphériques agissent sur le cerveau pour provoquer ce que l'on appelle un "comportement de maladie".

Si, lors d'infections systémiques, de cancers ou de maladies auto-immunes, l'activation du système immunitaire périphérique est prolongée, la signalisation immunitaire au cerveau pourrait entraîner une exacerbation des comportements de maladie et le développement de symptômes dépressifs chez les personnes vulnérables (75). Ces comportements de maladie dans le cadre de la neuro-inflammation peuvent être une humeur négative, de la fatigue, de l'anhédonie, une sensibilité accrue à la douleur, une perte d'appétit et des déficits cognitifs, ils représentent en somme un ensemble de symptômes ressemblant à la dépression humaine. Il a par exemple été constaté que l'administration d'endotoxine ou de vaccins chez des volontaires sains s'est avérée aggraver l'humeur, la fatigue et la sensibilité à la douleur, du fait de leur stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires (76).

Une nouvelle preuve venant renforcer notre connaissance entre l'inflammation systémique et la dépression est le constat de l'apparition de dépression lors de traitement par immunothérapie. Effectivement, la prise en charge d'un cancer ou d'une hépatite C par une immunothérapie à l'IL-2 ou à l'interféron alpha (IFNα) induit une dépression chez 70 % des patients (77). Ces études fournissent la preuve que l'administration de cytokines pro-inflammatoires peut induire une dépression chez un nombre considérable de personnes.

1-2 Les preuves scientifiques de l'augmentation des marqueurs inflammatoires

L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires a été décrites comme jouant un rôle central dans la physiopathologie de la dépression induite par l'inflammation. L'augmentation de ces cytokines a fait l'objet de la plus grande attention dans le contexte de la dépression majeure, bien que la diminution des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4 et l'IL-10 que nous reverrons plus tard puisse également être d'une importance significative.

Ces dix dernières années, plusieurs méta-analyses ont mis en évidence des différences de quantités de cytokines pro-inflammatoires circulantes entre les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs et les témoins. Les premiers ont été publiées par Howren et ses collaborateurs, ils ont réalisé une méta-analyse d'articles publiés entre 1967 et 2008 et ont rapporté que l'IL-1 et l'IL-6 étaient tous deux associés positivement à la dépression (78).

Ensuite, une autre méta-analyse de vingt-quatre études a également fait état de taux d'IL-6 significativement plus élevés chez les patients atteints de dépression par rapport aux témoins (79).

Une troisième étude a révélé que le TNFα, le récepteur soluble de l'IL-2, et la CRP sont significativement plus élevés chez les patients avec une dépression majeure que chez le témoin (80).

Une dernière méta-analyse a réussi à confirmer le lien causal entre inflammation et dépression, en prédisant grâce à des taux élevés d'IL-6 et de CRP le développement ultérieur de symptômes dépressifs (81).

La réciproque est également vraie puisque le lien bidirectionnel entre l'inflammation et la dépression a été confirmé par des études qui ont montré que la dépression prédisait l'augmentation ultérieure d'IL-6 et de CRP. (82)

La littérature pédiatrique démontre également cette voie à deux sens entre l'inflammation et la dépression. Les données de deux études prospectives en population ont fourni des preuves de l'existence de relations entre la dépression et l'inflammation à un stade précoce de la vie. Des enfants sains présentant des taux d'IL-6 plus élevés à l'âge de 9 ans étaient plus susceptibles d'être déprimé à 18 ans par rapport à ceux qui ont un faible taux d'IL-6, ce qui suggère qu'un taux élevé d'IL-6 est effectivement un facteur de risque (83).

Dans une autre étude portant sur des enfants âgés de 9, 11 ou 13 ans au moment de l'admission, la dépression prédisait un niveau de CRP ultérieur augmenté, avec des niveaux mesurés de CRP plus élevés après plusieurs épisodes dépressifs. (84)

La dépression post-partum a également été étudiée afin de voir si l'inflammation jouait aussi un rôle dans cette sous-partie des dépressions. Dans une étude sur soixante femmes enceintes il a été constaté que les symptômes de dépression post-partum sont associés à des taux plus élevés d'IL-6 sérique maternel pendant la grossesse. (85)

Chez les animaux, des études ont également fourni des preuves utiles d'un rôle supposé des médiateurs de l'inflammation dans la dépression. Par exemple, des souris ont été soumises à un stress chronique léger pour engendrer une augmentation du taux d'IL-1 β, et parallèlement il a été constaté un développement de changements de comportement

ressemblant à des symptômes dépressifs, tels qu'une diminution de la préférence pour le saccharose et une réduction de l'exploration sociale. Afin de confirmer cette action sur le comportement par l'IL-1 β, le même test a été réalisé sur des souris avec une délétion du récepteur IL-1 β. Ces dernières souris n'ont pas présenté de tels changements comportementaux. (86)

De plus, il a également été démontré qu'autant l'inhibition du récepteur de l'IL-1 β que l'utilisation de souris KO du récepteur de l'IL-1 β empêchaient le comportement anhédonique causé par une exposition chronique au stress.

La recherche animale regorge d'études qui vont dans un même sens. En effet, quel que soit le mécanisme trouvé pour engendrer une inflammation, une injection de LPS, une injection prolongée de cytokines, ou un stress externe, la réaction de l'organisme est la même, l'induction des symptômes de type dépressif avec de l'anhédonie et de l'anxiété. (87)

L'inflammation de l'organisme et surtout l'inflammation du SNC semblent être à l'origine de perturbations de l'homéostasie centrale et neuronale qui engendrent des modifications d'activités neuronales et des dégâts sur le SNC. Ces modifications sont responsables des symptômes dépressifs qui en découlent. Nous verrons dans les sous-parties suivantes quelles sont les sources de cette inflammation remise en cause, et quelles sont les conséquences de la neuro-inflammation sur notre système nerveux central.

1-3 Traitement de la dépression et effet immunorégulateur

Afin de continuer à consolider et valider l'effet de l'inflammation sur la dépression, nous allons voir que les traitements actuels antidépresseurs, qui agissent principalement sur la libération des neurotransmetteurs, exercent également leurs effets thérapeutiques grâce à une action immunorégulatrice. En effet, il a été constaté que les traitements antidépresseurs avaient des effets anti-inflammatoires, en diminuant la production de IFNγ et/ou en augmentant celle de l'IL-10, une cytokine immunorégulatrice anti-inflammatoire. Ainsi, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine tels que la fluoxétine et la paroxétine, les antidépresseurs tricycliques comme l'imipramine ou encore le lithium et même les antidépresseurs atypiques tels que la tianeptine ont tous des effets anti-inflammatoires. La classe où ces effets ont été le plus mesurés est celle des ISRS, il a été mesuré leur capacité à

réduire la production de TNFα, d'IL-I, d'IL-6, d'IFNγ, et au contraire d'augmenter celle de l'IL-10 une cytokine anti-inflammatoire. La paroxétine peut également prévenir le développement de la dépression induite par de fortes doses d'IFNα. L'efficacité clinique de ces traitements peut d'ailleurs être améliorée et complétée par l'administration simultanée d'agents anti-inflammatoires, tels que le célécoxib, un inhibiteur de la cyclo-oxygénase-2. Ces résultats sont étayés par des études sur des modèles animaux qui démontrent que les antidépresseurs atténuent la production et l'action des cytokines cérébrales induites par l'inflammation, ainsi que les symptômes de type dépressif. (88)

Cependant, la dépression clinique peut s'accompagner d'une résistance à ces effets anti-inflammatoires des antidépresseurs. Cette absence de réponse est associée à des niveaux élevés et persistants de marqueurs inflammatoires, alors que la rémission de la dépression clinique est accompagnée d'une normalisation des marqueurs inflammatoires.

Cette résistance aux effets immunosuppresseurs des antidépresseurs chez les patients dépressifs peut s'expliquer par d'autres processus inflammatoires chroniques de bas grade, qui causent des dommages chroniques, et par l'apparition de réponses auto-immunes. En effet, toutes les sources qui activent les processus inflammatoires chroniques et à médiation cellulaire peuvent aggraver les effets néfastes des voies immuno-inflammatoires activées. Nous allons donc voir dans la prochaine sous-partie quelles sont les sources de l'inflammation chronique. (89)

2) Les sources de l'inflammation chronique retrouvée dans la dépression

2-1 Le stress oxydatif et le stress nitrosatif

De nombreuses études montrent une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des espèces réactives de l'azote (RNS) dans la dépression. Les résultats de ces recherches indiquent plusieurs choses, tout d'abord, une augmentation des espèces réactives de l'oxygène, tels que les niveaux de peroxyde, plus une augmentation des activités enzymatiques des enzymes pro-oxydantes, comme la xanthine oxydase (XO), mais également des changements dans les niveaux d'oxyde nitrique (NO), et enfin des signes de dommages causés par les voies oxydatives et nitrosatives aux acides gras et à l'ADN des cellules humaines dans la dépression. (90)

Le peroxyde est l'un des ROS qui circulent le plus dans le sang. Des scientifiques ont publié que les patients souffrant de dépression majeure ont des taux de peroxyde plasmatique nettement plus élevés que les témoins normaux. Il est important de savoir que les taux de peroxyde sont significativement plus élevés chez les patients dans une phase aiguë de leur maladie que chez les patients souffrant de dépression chronique (91). La normalisation des ROS peut donc se produire lorsque la dépression tend à devenir plus chronique.

La deuxième molécule majeure, mais qui n'est pas un ROS à proprement parler, est le NO. Il est synthétisé à partir de la L-arginine par une famille d'enzymes composée d'une forme constitutive (cNOS) et d'une forme inductible (iNOS). Cette dernière est induite par des cytokines et génère les effets inflammatoires du NO. Le NO est une molécule messagère importante qui joue un rôle dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Il a de nombreuses fonctions, notamment la relaxation des muscles lisses, la vasodilatation, la neurotransmission, l'immunomodulation, la défense non spécifique contre les micro-organismes et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Lors d'une inflammation, la production de NO peut entraîner une toxicité tissulaire après réaction avec des anions superoxydes, ce qui génère des anions peroxynitrites et de l'acide peroxylique.

Les scientifiques pensent que la voie L-arginine-NO joue un rôle dans la pathophysiologie de la dépression et dans les mécanismes d'action des antidépresseurs. De nombreuses études nous confirment cette hypothèse, nous allons en présenter quelques-unes.

Dans une première étude des niveaux de NO ont été mesurés significativement plus élevés chez des patients atteints de leucémie ou de carcinome colorectal avec dépression que chez des patients avec les mêmes pathologies mais sans dépression. (90)

Dans une deuxième étude, les auteurs ont mesuré les taux plasmatiques de métabolites de NO chez trente-neuf patients dépressifs ayant récemment tenté de se suicider, chez quarante-quatre patients dépressifs non suicidaires, et soixante-dix témoins normaux. Les taux plasmatiques de métabolites du NO ont été retrouvés plus élevés de manière significative chez les patients dépressifs suicidaires que chez les patients dépressifs non suicidaires ou les témoins normaux. (92)

Dans une autre recherche, des patients atteints d'hépatite C chronique ont subi une immunothérapie à base de cytokines avec l'interféron-α. Sur les cent quarante-six patients traités, dix-sept ont développé une dépression. Chez ces patients, le taux de nitrate plasmatique a augmenté de manière significative au cours du traitement à l'IFNα. Les auteurs concluent que le NO est impliqué dans la dépression induite par IFNα, caractérisée par une apparition plus précoce. (93)

Chez le rongeur, d'autres scientifiques ont découvert que la suppression des iNOS de l'hippocampe empêche le développement d'une dépression chronique inattendue et légère induite par le stress. Les inhibiteurs de l'iNOS ont des effets semblables à ceux des antidépresseurs. (90)

La Xanthine oxydase (XO) est la troisième structure du métabolisme oxydatif que nous allons étudier. C'est une enzyme clé de ce stress oxydatif, elle catalyse l'oxydation de la xanthine. Ce processus génère des espèces réactives à l'oxygène, du superoxyde et du peroxyde d'hydrogène, et des espèces réactives à l'azote. Les concentrations sériques de XO ont été analysées chez trente-six patients gravement déprimés et vingt témoins normaux et ont détecté des niveaux de XO significativement plus élevés chez les patients. Dans les tissus cérébraux post-mortem de patients ayant des épisodes dépressifs récurrents, une activité accrue de XO a été détectée dans les régions cortico-limbique-thalamo-striatales.

L'augmentation des ROS/RNS et la diminution des défenses antioxydantes peuvent entraîner des dégâts oxydatifs et nitrosatifs sur des molécules cellulaires telles que les acides gras, les protéines et l'ADN. Par conséquent, les O&NS peuvent avoir des effets néfastes sur les acides gras membranaires, la fonction et la stabilité des protéines, ainsi que sur l'ADN et ses mécanismes de réparation. Si elle n'est pas contrôlée, cette situation peut entraîner une apoptose et expliquer en partie les changements volumétriques du cerveau qui sont évidents dans la dépression.

Les premiers rapports montrant que la dépression peut s'accompagner d'un dommage oxydatif accru des acides gras proviennent d'études montrant une diminution des fractions d'acides gras oméga-3 dans la dépression. Nous allons à présent citer un exemple de biomarqueur de ces dégradations lipidiques causées par l'oxydation. (94)

Le malondialdéhyde (MDA) est un sous-produit de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et de l'acide arachidonique, dont on utilise le dosage pour mesurer la peroxydation des lipides et donc le stress oxydatif. Le MDA est un réactif qui peut modifier les protéines pour générer des produits finaux de lipoxydation avancée (ALE). Les ALE ont des effets néfastes, car ils sont pro-inflammatoires, affaiblissent les défenses antioxydantes et altèrent la réparation de l'ADN. Des chercheurs ont constaté que la dépression majeure est associée à une augmentation significative des taux sériques de MDA (95). Une autre équipe de scientifiques a constaté une augmentation des taux de MDA dans le sang périphérique de patients souffrant de dépression majeure par rapport à des sujets sains. En outre, le traitement par des antidépresseurs, par exemple la fluoxétine, a réduit les niveaux de MDA (96).

La seconde cible privilégiée des ROS et RNS pour causer des dégâts cellulaires est sur l'ADN nucléaire et mitochondrial. Ils créent des nucléosides oxydés et, par conséquent, des lésions mutagènes de l'ADN. Les lésions de l'ADN sont éliminées grâce à la voie de réparation par excision de bases, qui empêche la réplication des lésions de l'ADN. En outre, les O&NS, comme les voies médiées par le NO et le MDA, inhibent ce système correctif par des interactions directes avec les protéines de réparation cellulaire. Étant donné que cette voie de correction élimine les lésions mutagènes, les effets inhibiteurs des voies O&NS sur son activité peuvent potentialiser la mutagenèse et les dommages à l'ADN. Actuellement, nous sommes capables de doser dans le plasma et les urines des biomarqueurs de ces lésions oxydatives à l'ADN. Et il existe même des données selon lesquelles une dépression majeure s'accompagne d'une augmentation de ces marqueurs, indiquant un dommage oxydatif de l'ADN par les ROS. Les taux sériques de ces métabolites sont sensiblement accrus chez les patients dépressifs et sont plus élevés chez les patients ayant des épisodes dépressifs récurrents. De nombreuses autres études confirment les dégâts causés par le stress oxydatif sur l'ADN nucléaire.

Les mitochondries génèrent aussi des ROS, qui sont libérés au cours des processus oxydatifs qui se déroulent dans les mitochondries. Les antioxydants, tels que le Coenzyme Q10, confèrent une protection contre la production et les effets néfastes des ROS libérés au cours des processus oxydatifs dans les mitochondries. Des perturbations mitochondriales,

notamment une diminution de l'expression génique et des délétions de l'ADN mitochondrial, ont fréquemment été détectées dans les dépressions majeures. (97)

Chez les patients dépressifs, une association significative entre la dépression et le polymorphisme génétique de gènes codant pour le métabolisme du stress oxydatif et nitrosatif a été retrouvée. On peut par exemple citer le gène de cyclooxygénase-2 (COX-2), la superoxyde dismutase, ou la myéloperoxydase. Nous allons développer ici l'exemple du polymorphisme de la COX-2.

La COX-2 est impliquée dans les mécanismes physiopathologiques de divers troubles inflammatoires. Elle est stimulée par des cytokines pro-inflammatoires et le LPS, et participe à la synthèse de prostanoïdes. L'activité accrue de la COX-2 entraîne la génération de radicaux libres et de O&NS. Dans des modèles animaux de dépression, une expression accrue de la COX-2 a été détectée dans le cortex et l'hippocampe. La cothérapie avec des antidépresseurs et des inhibiteurs de la COX-2 est efficace dans le traitement de la dépression et réduit les stress oxydatif et nitrosatif dans la dépression. Ce polymorphisme est associé à l'activité du promoteur et à l'expression de la COX-2. Il donne naissance à un nouvel allèle G porteur de l'aberration génétique. L'homozygote GG est associé à une expression accrue de la COX-2. Récemment, il a été rapporté que les fréquences de l'allèle G et de l'homozygote GG sont significativement plus élevées dans la dépression. L'homozygote GG augmente non seulement le risque de développer une dépression, mais aussi celui de développer des troubles neurodégénératifs, tels que les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer. (98)

D'autres études chez l'homme et l'animal ont permis de valider cette thèse du stress oxydatif dans la dépression. Elles prouvent notamment que les traitements antidépresseurs actuels corrigent les activités des enzymes responsables de ce stress, et donc normalisent les biomarqueurs de cette voie oxydative et nitrosative. On peut par exemple citer l'étude chez l'homme, d'un traitement de trois mois avec un ISRS qui a réduit de manière significative les niveaux de MDA ainsi que les activités de différentes enzymes antioxydantes dans le sang. (99)

Une dernière étude met en évidence que la dépression s'accompagne d'une baisse des niveaux circulants d'antioxydants tels que le zinc, le glutathion, la N-acétyl-cystéine, le CoQ10

et la vitamine E, et que des effets antidépresseurs, anti-inflammatoires et activateur de la neurogenèse leur sont attribués. (100)

2-2 La génétique

Comme nous venons de le voir, nous possédons dans notre bagage génétique des allèles responsables de perturbations de notre homéostasie inflammatoire. Ces mêmes allèles sont également à l'origine de modifications de notre équilibre cérébral et vont déclencher des comportements de maladies tellement proches de la dépression qu'une dépression clinique peut être diagnostiquée. Le stress oxydatif n'est pas le seul domaine concerné par ce polymorphisme génétique.

Les variantes génétiques les plus répliquées et les plus pertinentes dans la dépression sont sur les gènes de l'interleukine-1b, de l'IL-6, de l'IL-10, de la protéine chimio-attractante monocyte-1 (MCP-1), du TNF-α, de la protéine C-réactive et de la phospholipase A2. Tous ces gènes évoqués font partie du système immunitaire. La dépression et l'immunité ont alors un fil généalogique commun, tissé dans des mêmes gènes. Mais, attention, aucun polymorphisme génétique unique n'est clairement responsable de la dépression, comme c'est le cas dans d'autres maladies. En revanche, on peut tout de même associer la dépression à un facteur héréditaire et environnemental que nous verrons dans la sous-partie suivante avec les facteurs de risques de la dépression. Il existe donc une histoire commune ancestrale entre les gènes polymorphiques de l'immunité et la dépression.

Une hypothèse postule que cette cooccurrence de dépression et d'inflammation découle de la nécessité d'une réponse inflammatoire rapide et préventive à la suite d'un stress, qui sauvait la vie à l'époque ancestrale où l'infection était souvent mortelle (101). En effet, lorsqu'un individu se sentait menacé par un stress physique ou environnemental pouvant ouvrir une voie à l'infection, son reflexe inflammatoire s'activait rapidement afin de préserver ses capacités vitales pour fuir et survivre.

Cet ancien mécanisme est aujourd'hui toujours visible dans le cas de la dépression et de l'activation immunitaire, car ils s'activent encore tous les deux par le biais de l'inflammation à la suite d'un stress social ou environnementale. La dépression pourrait donc être une version chronique et trop étendue du comportement de maladie qu'induisent les cytokines lors d'une activation immunitaire. En effet, les caractéristiques comportementales de la dépression,

comme le retrait social, l'anorexie, l'anhédonie et l'hypervigilance peuvent elles-mêmes aider le système immunitaire à lutter contre l'infection.

Or, avec le temps l'homme n'a plus eu besoin de fuir ou de survivre face à certaines situations, et il s'est adapté à ces situations au fil de l'évolution. Surtout, l'homme a développé la science médicale dans le monde moderne et a largement maîtrisé le défi de l'infection. Pourtant, cette combinaison défensive intégrée d'inflammation est toujours présente, comme un vestige d'artillerie lourde abandonnée sur place lors d'un conflit antérieur. Une explication possible de la persistance de cette combinaison à l'époque actuelle, est que les gènes partagés sont toujours pertinents à la fois pour l'activation immunitaire et pour la dépression.

Les allèles responsables de modifications inflammatoires dans la population actuelle interagissent beaucoup avec l'environnement. Ces interactions entre un gène en cause et l'extérieur participent probablement plus à sa pathogénicité que son erreur génétique elle-même. En effet, de nombreuses études montrent que les effets de certains SNP peuvent ne devenir évidents qu'en présence de facteurs de stress de la vie. Par exemple, des chercheurs ont constaté qu'un l'allèle de l'IL-1b entraîne une augmentation des symptômes de dépression à l'âge adulte, mais uniquement chez les individus exposés à des traumatismes dans l'enfance (102). Des interactions similaires entre un gène X et l'environnement ont été décrites pour le TNF-α et l' IL-18.

Enfin, une dernière notion intéressante entre l'inflammation et la dépression du point de vue de la génétique est que les variantes immunogénétiques qui augmentent le risque de dépression sont également susceptibles d'augmenter le risque d'obésité, de diabète et de syndrome métabolique, et contribuent peut-être aux chevauchements entre la dépression et ces autres affections médicales. En effet, les phénomènes inflammatoires recrutaient à l'époque pour maintenir les fonctions vitales, utilisaient des mécanismes physiologiques qui perturbaient l'homéostasie de l'organisme au repos. On peut par exemple citer le polymorphisme du TNF-α qui peut intervenir sur la production de l'insuline, et ainsi créer une insulinorésistance. Dans un cadre ancestral théorique, cette fonction permet de maintenir le glucose plasmatique dans les conditions les plus difficiles, permettant d'assurer le coup énergétique cérébral face à la famine, au stress aigu ou à l'infection (103). En revanche, dans un contexte moderne, le mode de vie sédentaire, l'atmosphère de stress continu de faible

niveau et la tendance à l'excès d'apport calorique transforment ces avantages génétiques en bombes à retardement systémiques.

Nous venons donc de présenter une nouvelle source d'inflammation pour l'inflammation chronique de bas grade observée dans la forme de dépression que nous étudions. Tous ces allèles de gènes d'inflammations qui existent constituent un foyer inflammatoire supplémentaire. La mise en évidence d'un substrat génétique commun pour la dépression et l'activation immunitaire présente un intérêt scientifique et clinique considérable pour l'avenir et pourrait dévoiler les mécanismes par lesquels le système immunitaire inné et la dépression s'entremêlent. Ainsi la recherche pourra peut-être identifier les individus vulnérables, établir des biomarqueurs cliniques et développer de nouveaux traitements pharmaceutiques pour la dépression.

2-3 La douleur et le sommeil

La douleur est un symptôme qui alimente l'inflammation de l'organisme. En effet, la douleur peut générer une réponse inflammatoire locale ou systémique de l'organisme. Une sensibilité amplifiée à la douleur sert de source inflammatoire supplémentaire et peut ainsi provoquer des symptômes dépressifs. Plus une douleur est importante, plus elle est associée à une prévalence élevée de la dépression, et les améliorations de la dépression sont corrélées à une diminution de la douleur.

Une étude sur plus de mille patients dépressifs suivis pendant quatre ans a constaté que les caractéristiques de la douleur générale sont associées à un risque plus élevé de récidive de la dépression. Les résultats de cette étude indiquent une relation dose-réponse où le nombre croissant de localisations de la douleur et l'augmentation de la gravité de la douleur semblent augmenter le risque de récidive de la dépression. L'étude a également conclu qu'un mécanisme de renforcement mutuel entre la douleur et la dépression pourrait exister.

Autrement dit, un cercle vicieux pourrait se créer entre la douleur et la dépression, avec des stratégies d'adaptation négatives en réaction à la limite physique et sociale causée par les deux. De plus, les chercheurs sont allés jusqu'à prouver l'existence de diverses voies physiopathologiques communes. En effet, des études de neuro-imagerie ont montré un chevauchement des réseaux neuronaux de l'émotion et de la douleur, en particulier dans le cortex préfrontal.

Les scientifiques savent que la douleur peut moduler l'inflammation par une dysrégulation de l'axe HPA et du système nerveux autonome et pensent que par ces voies un épisode dépressif peut apparaître. La réciproque est également possible : par ces mêmes voies, des épisodes dépressifs antérieurs rendraient les patients plus vulnérables à la douleur. Une plus grande intensité de la douleur est associée à de moins bons résultats de traitement dans la dépression, y compris de moins bonnes réponses aux médicaments antidépresseurs. La douleur peut donc engendrer une résistance au traitement antidépresseur.

La même étude conclut encore que, pour les patients avec des douleurs chroniques et des symptômes dépressifs, il faut des soins collaboratifs des deux maux et que le traitement antidépresseur doit être poursuivi jusqu'à rémission complète, car les douleurs chroniques constituent un facteur de gravité de la dépression. (104)

Le sommeil est un processus physiologique indispensable à toutes les fonctions de l'organisme. Les troubles du sommeil, un symptôme cardinal de la dépression, jouent également un rôle important dans la survenue de la dépression, multipliant par deux le risque d'être dépressif.

L'insomnie, la difficulté à s'endormir, et à maintenir le sommeil ne sont donc pas simplement des symptômes de la maladie, mais jouent un rôle dans l'incidence de la maladie. La première étude parue sur la relation de cause à effet entre le sommeil et la dépression date de 1989, depuis le sujet est relativement bien connu. On a alors appris depuis les années 1990 que la perte de sommeil stimule la production de cytokines inflammatoires et la signalisation cellulaire inflammatoire, ce qui facilite la dépression.

Une étude en particulier a confirmé que les perturbations du sommeil augmentent le risque d'inflammation systémique. À son tour, une inflammation accrue perturbe la régulation du sommeil, les bloqueurs pharmacologiques de cytokines peuvent d'ailleurs normaliser le sommeil.

Le risque multiplié par deux de développer une dépression à cause de troubles du sommeil, passe à quatorze fois si on considère une insomnie persistante qui dure jusqu'à un an. On peut donc dire que le risque augmente avec la gravité du trouble du sommeil (105).

Tous ces résultats ensemble ont de fortes conséquences en clinique pour réussir à enrayer le développement d'une dépression en ciblant les troubles du sommeil s'ils en sont la cause principale. Certaines recherches ont déjà montré que l'ajout d'une thérapie cognitivo-

comportementale pour l'insomnie au traitement antidépresseur standard génère une rémission plus rapide et plus durable de la dépression que le traitement standard seul. Ainsi, le sommeil et la douleur sont des sources d'aggravation de l'inflammation, et ainsi ils augmentent le risque de développer une dépression. Ils peuvent agir en tandem, en se renforçant l'un l'autre. Un sommeil perturbé exacerbe la douleur et la fatigue, et à l'inverse la douleur nuit au sommeil. (106)

Les autres potentielles sources d'inflammation ont déjà été décrites dans les parties précédentes. En effet, l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal met des antigènes, des endotoxines, des pathogènes, et des composés ou des métabolites bactériens et viraux en contact avec le système immunitaire de l'organisme. Il s'ensuit alors une réaction immunitaire locale puis systémique, qui va engendrer une forte inflammation et une forte neuro-inflammation.

Ensuite, l'autre source d'inflammation vient de la dysrégulation de l'axe HPA. L'originalité de cette voie-là est que c'est l'inflammation elle-même, par le biais des cytokines, qui freine le système inhibiteur de l'inflammation. Les cytokines perturbent la fonction et l'expression des récepteurs glucocorticoïdes, ce qui ralentit considérablement l'effet anti-inflammatoire du cortisol, et ainsi entraîne des réponses inflammatoires non contrôlées.

Nous allons à présent voir les facteurs de risques individuels pour développer une dépression dans le cadre d'une forte inflammation chronique. En effet, nous ne sommes pas tous égaux face à l'inflammation, il existe des prédispositions de par notre génétique, notre environnement, et notre mode de vie. Nous sommes plus ou moins résistants à l'inflammation, et également plus ou moins sujets à la développer.

3) Les facteurs de risques

3-1 Le stress et les traumatismes

De tous les facteurs mentionnés dans cette sous-partie, les facteurs de stress et les traumatismes ont fait l'objet de la plus grande littérature existante. Les facteurs de stress psychosociaux, notamment les traumatismes psychologiques aigus ou plus subchroniques,

augmentent fortement le risque de développer une dépression clinique et des symptômes de l'humeur.

Les mécanismes pour mettre en relation les facteurs de stress et le risque de développer une dépression ont été découvert chez l'animal en premier. En effet, il a été prouvé depuis longtemps chez l'animal que le stress psychosocial augmente les concentrations systémiques et centrales de cytokines, tels que l'IL-1 et l'IL-6. Chez le rat, le stress lié à la mobilisation, le choc léger et inéluctable du pied, le stress chronique léger, et le stress lié à l'immobilisation de la queue provoquent des augmentations significatives des niveaux d'IL-1 et d'IL-6 dans le plasma et le cerveau (107). Ce n'est donc pas une surprise, c'est l'inflammation qui lie entre eux la dépression et le stress.

Ce n'est pas tout, les rats qui ont été stressés ont produit des réponses pro-inflammatoires plus importantes et plus rapides à une endotoxine bactérienne que les rats qui n'avaient pas été exposés à un stress préalable. L'exposition des rats aux endotoxines mime les problèmes immunitaires qui se produisent fréquemment dans notre vie quotidienne, comme des repas riches en graisses, des altérations du microbiote intestinal, une hyperperméabilité intestinale, tous ces phénomènes peuvent effectivement provoquer une légère endotoxémie (108). Cela signifie donc que, si le stress extérieur survient en parallèle d'un défit immunitaire, la réponse inflammatoire sera encore augmentée et perturbera encore plus notre homéostasie. Une étude a confirmé cette notion en prouvant que chez les rongeurs, lorsque l'endotoxine est associée à des facteurs de stress tels que le choc de la queue ou la contention, elle augmente de manière synergique la production de cytokines pro-inflammatoires, dépassant l'effet de l'endotoxine ou du seul facteur de stress. (109)

L'augmentation de l'IL 1 et 6 n'est pas la seule manifestation pro-inflammatoire chez le rat secondaire à un stress psychologique. L'apparition de comportements de type dépressif à la suite de facteurs de stress externes chez l'animal est aussi associée à des facteurs transcriptionnels activés tel que le facteur nucléaire κB, à l'activation de d'autres voies inflammatoires, par exemple la cyclo-oxygénase 2 et la production de prostaglandines, et à une apoptose neuronale accrue. (110)

Il est aussi prouvé chez l'homme que différents types de facteurs de stress psychosociaux peuvent stimuler le réseau de cytokines pro-inflammatoires, notamment une

augmentation de l'IL-6 et de TNFα. Ainsi, les sujets souffrant de détresse et d'anxiété induites par le stress psychique ont montré des augmentations significativement plus importantes de IFNγ et un taux d'IL-10 plus faible que ceux qui ne souffraient pas de détresse et d'anxiété.

Le stress psychosocial s'accompagne également d'une baisse des niveaux de composés endogènes anti-inflammatoires, par exemple la CC16, qui diminue la production de IFNγ. En effet, les personnes présentant une diminution de la CC16 dans le sang due au stress présentent une anxiété et une détresse plus importantes, et une production accrue de IFNγ pendant la période de stress (111).

Cette modulation de la production de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoire par le stress psychosocial a des conséquences importantes sur la dépression chez l'humain. Ainsi, les facteurs de stress psychosocial, tels que les événements négatifs de la vie, et le stress psychosocial chronique précèdent souvent l'apparition de la dépression clinique. Des modèles de traduction montrent que les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1β, l'IL-6 et le TNFα, sont dépressives et anxiogènes. Ces mécanismes peuvent expliquer pourquoi les facteurs de stress psychosocial et les psychotraumatismes aigus peuvent déclencher des troubles de l'humeur chez les sujets vulnérables, par exemple ceux qui ont des polymorphismes génétiques et ceux qui ont une charge inflammatoire accrue.

Ainsi, le stress à l'âge adulte est devenu de plus en plus intéressant en tant que facteur de risque instrumental pour l'apparition de la maladie. Il est démontré que la personnalité et la façon dont une personne réagit face à un stress contribuent à la puissance des processus inflammatoires qui en découlent. Ainsi, le stress des examens ou la pression professionnelle ont un effet direct sur l'inflammation en augmentant l'activité inflammatoire. D'ailleurs, le stress au travail est connu comme un facteur de risque de plusieurs maladies inflammatoires, telles que les maladies cardiovasculaires et plus récemment la dépression. (112)

Il est donc clair que le stress est un facteur de risque modifiable de la dépression. Il est ainsi urgent en matière de prévention des maladies inflammatoires comme la dépression de détecter les patients à risques et de les accompagner avant l'apparition de la maladie.

3-2 L'adversité précoce

L'adversité précoce correspond à la situation de stress dans laquelle un individu se trouve durant le début de sa vie. Elle peut avoir plusieurs origines : des mauvais traitements, des abus physiques ou psychologiques, un isolement social, des difficultés économiques, ou encore des conflits parentaux.

L'enfance est donc une période cruciale puisqu'elle représente la période de développement des systèmes de réponse et d'adaptation face à des situations à risques pour l'organisme. La science s'est alors intéressée à analyser ce que l'adversité précoce pourrait causer comme problème de santé à l'âge adulte.

Les données issues de modèles animaux suggèrent alors qu'une exposition précoce à des traumatismes dans l'enfance peut augmenter le risque ultérieur de mauvais fonctionnement des systèmes immunitaire, endocrinien et nerveux.

Des études menées chez l'homme ont rapidement corroboré ces résultats. Nous citons par exemple une étude longitudinale en Nouvelle-Zélande qui a suivi mille participants de la naissance à 32 ans et qui a démontré que les personnes qui ont subi un stress pendant leur enfance en raison de mauvais traitements, d'abus, ou de difficultés économiques sont deux fois plus susceptibles de souffrir d'une inflammation chronique. (113)

Une autre étude, américaine cette fois, a également démontré l'impact négatif de l'adversité sur la santé à l'âge adulte en constatant que l'adversité de l'enfance peut réduire l'espérance de vie de sept à quinze ans, en soutenant que le stress associé aux abus, au décès d'un parent ou à la relation parentale peut entraîner une inflammation et un vieillissement cellulaire prématuré par rapport aux personnes qui n'ont pas connu une telle adversité. (114)

Le lien entre l'adversité précoce et l'inflammation a donc rapidement été établie, il ne restait plus qu'à prolonger le travail jusqu'au lien avec la dépression.

Une étude a alors comparé les niveaux de CRP et d'IL-6 chez des femmes ayant ou non des antécédents d'adversité dans leur enfance, le premier groupe a montré une plus grande probabilité de dépression, ce qui entraîne des niveaux d'inflammation plus élevés en utilisant ces biomarqueurs (115).

Il est par conséquent établi maintenant que les adultes qui ont été victimes de mauvais traitements ou de négligence dans leur enfance sont plus susceptibles de développer des troubles psychiatriques et dépressifs. En effet, les mauvais traitements subis pendant l'enfance constituent un facteur de risque particulièrement puissant de dépression chez les adultes, surtout lorsque les individus sont confrontés à des événements stressants de la vie.

L'adversité précoce prédit également un plus grand risque d'épisodes dépressifs récurrents et résistants au traitement.

Des données convergentes montrent aussi que l'adversité de l'enfance peut renforcer la réaction inflammatoire aux facteurs de stress. Pour preuves, dans une étude les niveaux d'IL-6 étaient 2,35 fois plus élevés chez les personnes ayant des antécédents d'abus dans leur enfance et ayant subi plusieurs facteurs de stress au cours des vingt-quatre dernières heures que chez les participants ayant plusieurs facteurs de stress quotidiens mais sans antécédents d'abus. (116)

Le mécanisme sous-jacent à cette perturbation de la réponse inflammatoire repose probablement sur une mésadaptation de l'axe HPA et des réponses autonomes au stress. Il a été relevé une résistance accrue aux glucocorticoïdes et une dysrégulation de l'axe HPA chez les personnes qui ont subi un stress précoce (117). Il est donc possible que le stress survenu lors de l'enfance ait engagé des réponses inflammatoires inadaptées et exagérées face à la situation, et l'organisme les a mémorisées et apprises pour les réutiliser dans la vie adulte, créant ainsi un facteur de risque supplémentaire à la survenue d'une dépression plus tard dans la vie.

3-3 Le genre

Le genre avec lequel on naît constitue un facteur de risque de développer une dépression. En effet, les femmes présentent des taux d'anxiété et de dépression plus élevés que les hommes. (118)

Cette différence s'explique par les hormones sexuelles et leurs effets différentiels sur le microbiote intestinal, sur les réponses immunitaires lors d'un stress, sur des facteurs sociologiques, ainsi que par des différences dans les cellules immunitaires, notamment celles de la microglie.

Tout d'abord, citons une étude qui a révélé que les androgènes ont des propriétés anxiolytiques et que les œstrogènes en renforçant l'activité de l'axe HPA ont des effets anti-inflammatoires (119). Le paradoxe est donc que les femmes sont plus sujettes à la dépression que les hommes alors que leurs hormones sexuelles les protègent contre l'inflammation. En réalité, les femmes sont pénalisées par les périodes du cycle de la vie comportant de faibles niveaux d'œstrogènes. Ces périodes de faible taux d'œstrogènes peuvent entraîner une augmentation de la neuro-inflammation, car les œstrogènes semblent avoir des effets anti-inflammatoires sur la microglie. (120)

Des études récentes ont permis de relever plusieurs différences entre les cellules de la microglie chez l'homme et chez la femme. Que ce soit dans l'expression génétique, la maturation cellulaire, la morphologie et la constitution cellulaire, ou encore la réponse à un défi immunitaire par les cellules de la microglie, il a été constaté que les hormones sexuelles jouent un rôle fondamental dans tous ces domaines. Par exemple, ces cellules expriment davantage de gènes liés à l'inflammation chez les souris femelles adultes que chez les mâles. En revanche, les souris femelles ont des quantités plus importantes de microglies matures que les mâles. Ces divergences entre ces cellules cruciales de l'immunité du SNC constituent un terrain favorable au développement d'une neuro-inflammation, elle-même propice au développement d'une dépression clinique en suivant. (121)

Le second système concerné par des modifications des hormones sexuelles est le microbiote intestinal. Les hormones sexuelles servent de médiateurs dans les différences de composition des flores intestinales et peuvent ainsi créer un déséquilibre inflammatoire et par rebond avoir des effets psychologiques néfastes. Il a été démontré que les femmes adultes ont moins de Bacteroidetes dans leur flore intestinale que les hommes du même âge alors que les Firmicutes et les Actinobactéries ne sont pas statistiquement différents entre les sexes (122). Pour rappel, nous avons déjà vu précédemment que les variations de ces phylums bactériens sont retrouvées dans les dysbioses intestinales de certains patients dépressifs. D'un point de vue sociologique, les rôles traditionnels des hommes et des femmes participent également car la différence de niveau de stress entre les hommes et les femmes a diminué à mesure que davantage de femmes ont intégré le marché du travail et que leur émancipation sociale a évolué. (123)

En résumé, les hormones sexuelles affectent différemment les mâles et les femelles en modifiant à la fois la composition du microbiote intestinal et leur statut immunitaire, en particulier les cellules microgliales. Ces perturbations, plus l'évolution sociale de la femme dans la société, ont fait qu'actuellement une femme a plus de chance de développer une dépression qu'un homme. Toutefois, il est nécessaire de poursuivre encore les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à ces phénomènes et afin d'aboutir à un consensus dans le monde scientifique. Certaines études se contredisent encore sur la différence de réponse au stress entre les sexes et cherchent à comprendre la mécanique entre les hormones sexuelles et la gestion du stress. (124)

3-4 L'alimentation

Les habitudes alimentaires ont connu des changements substantiels au cours des dernières décennies, les régimes alimentaires riches en fibres, en aliments à forte densité nutritionnelle et en acides gras polyinsaturés oméga-3 ayant été remplacés par des régimes plus riches en graisses saturées et en sucres raffinés.

De nombreuses recherches se sont alors demandées si cette nouvelle alimentation pouvait participer à la récente croissance de pathologies du comportement telles que la dépression et l'anxiété. Des associations entre la qualité de l'alimentation et les troubles dépressifs ont ainsi pu être établies. La science regorge d'études qui valident cette thèse et donne des explications à cela, nous allons en exposer ici un petit échantillon.

L'un des principaux mécanismes d'action proposés pour expliquer ce lien est celui de l'inflammation. La qualité du régime alimentaire peut avoir un impact sur le fonctionnement immunitaire et les niveaux d'inflammation systémique, ce qui prédispose ensuite à la dépression.

Par exemple, dans une étude sur la santé des infirmières, un régime alimentaire caractérisé par des apports plus élevés en légumes et en fruits, céréales complètes, poisson et légumineuses, a été associé à des concentrations plasmatiques réduites de marqueurs inflammatoires, y compris la CRP et l'IL-6. En revanche, un régime alimentaire occidental, riche en viandes rouges et transformées, en glucides raffinés et autres aliments transformés, a été associé à une augmentation des marqueurs d'inflammation (125).

Nous allons voir en détail quelques composants de l'alimentation qui influencent l'inflammation mise en cause.

Pour commencer, les fibres contenues dans les aliments à base de céréales complètes semblent avoir des fonctions de modulation immunitaire. Les aliments à base de céréales complètes sont riches en bêta-glucanes et ceux-ci sont connus pour favoriser le fonctionnement immunitaire. Les fibres influent sur le microbiote intestinal, ce qui a un effet d'entraînement sur le fonctionnement immunitaire. À l'appui de ce constat, il est démontré que la consommation de céréales complètes est inversement associée à la mort due à des maladies inflammatoires non cardiovasculaires et non cancéreuses (126). Les aliments à base de céréales complètes sont également riches en substances phytochimiques, qui protègent contre le stress oxydatif.

Ensuite sont aussi remis en cause les aliments à forte charge glycémique qui sont une caractéristique commune du régime occidental, car ils sont riches en glucides raffinés et en sucres ajoutés. Une étude a signalé qu'un régime à indice glycémique élevé était associé à une augmentation faible mais significative de la PCR chez plus de dix-huit mille femmes d'âge moyen à plus âgé. Cette catégorie d'aliment consommée au quotidien favorise donc l'inflammation systémique. (127)

Pour finir, la dernière grande classe de composés ayant un rôle majeur dans le fonctionnement du SNC et dont la carence est responsable du risque de dépression est représentée par les acides gras poly-insaturés oméga 3 (AGPI ω3).

Les AGPI ω3 influencent la neurogenèse *via* leurs effets anti-inflammatoires et sérotoninergiques et leurs effets sur les neurotrophines telles que le BDNF. Ils diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que TNFα et IL-1β et modulent la structure des protéines membranaires et la fluidité de la membrane, qui déterminent la liaison et la production de neurotransmetteurs.

Dans le sang de patients dépressifs ont été détectés des niveaux plus faibles de deux AGPI ω3, à savoir l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Comme les AGPI ω3 ont de fortes propriétés anti-inflammatoires et comme les ω6 ont de forts effets pro-inflammatoires, une diminution des ω3 ou une augmentation des ω6 peut augmenter la propension aux réactions inflammatoires, et donc à la dépression et à l'anxiété.

Une consommation moindre de fruits de mer et, par conséquent, un apport moindre en EPA et DHA, est associée à des taux plus élevés de dépression et de dépression post-partum. (128)

Dans des modèles de rats, les AGPI ω3 ont un effet antidépresseur dans le test de nage forcée. De plus, la supplémentation en ω3 a également le potentiel de contrecarrer de nombreux effets induits par l'IL-1β, par exemple les changements induits par l'IL-1β dans l'anxiété et la réponse immunitaire (129). L'abaissement de la concentration des AGPI ω3 chez les patients dépressifs ne peut pas être expliqué uniquement par des facteurs alimentaires, il est probablement lié aussi à des dérèglements internes. On retrouve notamment pointé du doigt un statut en zinc abaissé et une dégradation accrue des AGPI par le stress oxydatif et nitrosatif, mais aussi un certain nombre d'anomalies enzymatiques, telles que la phospholipase A2, ou la diminution de la concentration plasmatique des peptidases, telles que la dipeptidyl-peptidase IV. Enfin, il est certain que des caractéristiques génétiques et épigénétiques viennent en plus déstabiliser l'équilibre en AGPI ω3.

3-5 Le mode de vie

Dans cette sous-partie sur le mode de vie, nous allons nous concentrer sur la place du tabac et de l'inactivité physique pendant l'enfance comme facteurs de risques de la dépression.

• 3-5.1 Le tabac

Les taux de tabagisme sont nettement plus élevés chez les personnes déprimées que chez les témoins non déprimés. Cette constatation a été reproduite dans de nombreuses études épidémiologiques. Cependant, la relation de cause à effet entre le tabagisme et la dépression reste complexe. Il n'en reste pas moins sûr que la fumée de cigarette contient des milliers de substances chimiques, notamment des radicaux libres, des métaux, des goudrons et d'autres substances qui provoquent des réactions inflammatoires dans les tissus corporels et augmentent les niveaux du stress oxydatif et nitrosatif.

Le tabagisme a été associé à des niveaux accrus de CRP et de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1β, l'IL-6 et le TNFα, qui se produisent en raison d'effets

directs sur l'activation des microglies et des astrocytes (130). Ces résultats d'augmentation des cytokines pro-inflammatoires sont similaires à ceux trouvés chez les patients dépressifs. Les radicaux libres exogènes contenus dans la fumée de cigarette provoquent des dommages oxydatifs directs sur les tissus cellulaires, y compris ceux du SNC.

De nombreuses études ont démontré que les animaux exposés à la fumée de cigarette présentent des marqueurs accrus de stress oxydatif et des niveaux réduits d'antioxydants. Les effets observés comprennent des niveaux élevés de superoxyde, de protéines carbonylées, et de peroxydation des lipides, ainsi que des réductions des niveaux d'enzymes antioxydantes, telles que la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion-réductase, la glutathion peroxydase et les vitamines A, C et E (131). Une fois de plus, les résultats précédents sont similaires à ceux trouvés chez les dépressifs chez lesquels il semble y avoir une perturbation de l'équilibre oxydant/antioxydant.

Grâce à ces divers effets présentés, en conjonction avec sa capacité à augmenter les réponses au stress inflammatoire et oxydatif, le tabagisme peut augmenter la susceptibilité au développement de la dépression. La mesure dans laquelle cette susceptibilité est augmentée varie probablement d'un individu à l'autre en fonction du risque de dépression sous-jacent, des différents niveaux d'intensité de tabagisme et du moment de la vie où l'exposition a lieu.

- 3-5.2 L'inactivité physique pendant l'enfance

Il est reconnu de nos jours que l'inactivité physique pendant l'enfance est associée à un risque accru de dépression à l'âge adulte et que l'exercice physique habituel ou régulier à tout âge protège contre le développement de nouveaux épisodes dépressifs.

Plusieurs études sérieuses valident cette thèse. On peut même aller jusqu'à affirmer que l'exercice physique est une stratégie efficace de traitement de la dépression, il en existe des preuves. Le mécanisme sous-jacent des bienfaits du sport sur la dépression est simple à comprendre. Lors d'un exercice aigu, il y a une élévation rapide des niveaux des cytokines pro-inflammatoires, et en suivant un pic de substances anti-inflammatoires qui va abaisser l'inflammation en dessous de son niveau basal avant l'effort. Par conséquent, l'exercice

chronique ou régulier régule à la baisse l'inflammation systémique par adaptation homéostatique. Il faut donc comprendre que l'inactivité physique pendant l'enfance prive l'individu des vertus du sport sur son niveau basal d'inflammation et constitue un facteur de risque de développer une dépression plus tard dans la vie. (132)

4) La neuro-inflammation

Dans le cadre de nos recherches sur les troubles dépressifs, la neuro-inflammation est le mécanisme qui perturbe l'homéostasie cérébrale et qui ainsi aboutit à la dépression et à ses signes cliniques. De nombreuses études sur des animaux montrent que l'administration périphérique d'endotoxines provoque une expression globale des cytokines pro-inflammatoires dans le cerveau. Chez le rat, une étude a montré une relation entre la dépression et l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-5, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-10, le TNF-α, et l'INFγ, dans le cerveau de l'animal (133). Les auteurs soutiennent l'hypothèse selon laquelle la neuro-inflammation pourrait être impliquée dans l'excitotoxicité des neurones et l'atrophie des astrocytes et des oligodendrocytes qui serait associée au développement d'un comportement dépressif.

Commençons tout d'abord par comprendre quelles sont les différentes voies par lesquelles l'inflammation périphérique peut se propager au cerveau et déclencher une neuro-inflammation. Premièrement, les cytokines périphériques et les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes envoient des signaux inflammatoires au cerveau *via* les nerfs afférents tels que le nerf vague. Deuxièmement, les cytokines passent à travers des sections de la barrière hémato-encéphalique rendues perméables par l'inflammation. Et troisièmement, les cellules immunitaires activées migrent dans le cerveau.

Ainsi, cette neuro-inflammation centrale nouvellement activée peut être particulièrement insidieuse, car elle peut durer jusqu'à quarante fois plus longtemps que la réponse immunitaire périphérique initiale. (134) Une fois que l'inflammation a atteint le cerveau, elle va avoir de graves conséquences sur les voies mécanistes de l'activité cérébrale et de l'homéostasie centrale. Nous allons citer les principales voies cérébrales mises en défaut.

4-1 Les conséquences de la neuro-inflammation

Le tissu cellulaire central qui va être touché en premier est la microglie. Elle constitue le tissu immunitaire résident du SNC, elle est composée de cellules gliales qui sont assimilées à des macrophages et qui sont très sensibles aux changements de la composition de la flore intestinale. La microglie activée et inflammée va alors contribuer à la toxicité neuronale en libérant des espèces réactives d'azote et d'oxygène qui endommagent les cellules épithéliales du cerveau et compromettent la BHE. (135)

La deuxième conséquence de la neuro-inflammation est l'activation de l'IDO par les cytokines pro-inflammatoires, ce qui va augmenter le métabolisme du tryptophane par la voie de la kynurénine. Il a été prouvé que l'activation de l'IDO et par conséquent la production de neurotoxine de la voie de la kynurénine sont des facteurs causals des troubles de l'humeur entraînés par la neuro-inflammation. (136)

La troisième conséquence du passage de l'inflammation systémique à la neuro-inflammation est que les cytokines pro-inflammatoires vont endommager et détourner l'activité centrale de la tétrahydrobioptérine, un cofacteur enzymatique essentiel de la synthèse des monoamines. Ainsi, la synthèse des neurotransmetteurs, sérotonine, dopamine et noradrénaline, va être bouleversée et toute la neurotransmission monoaminergique va être déséquilibrée. (137)

La quatrième conséqence de la neuro-inflammation est sur la neurotransmission synaptique. En effet, la dysrégulation du glutamate induite par les cytokines va entraîner une excitotoxicité, diminuant ainsi la production de facteurs neurotrophiques tels que le BDNF. (138)

La dernière grande voie cérébrale que la neuro-inflammation bouscule, créant ainsi un déséquilibre majeur à l'échelle de l'organisme, est l'axe HPA. En effet, les cytokines favorisent un fonctionnement dysrégulé de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, une caractéristique clé de la dépression que nous avons déjà abordée. Ainsi, l'hypothalamus et l'hypophyse perdent le contrôle de l'inflammation périphérique par le biais des glucocorticoïdes, et les flammes de l'inflammation se ravivent. (139)

Dans l'ensemble, il faut comprendre que la neuro-inflammation favorise un environnement toxique au bon fonctionnement du cerveau en modifiant localement d'importants mécanismes et voies cérébrales. Cela a des conséquences sur de nombreux phénomènes et fonctions du cerveau qui assurent notre bonne santé mentale.

La neuro-inflammation affecte par exemple la croissance et la survie neuronale et microgliale, la transmission synaptique et la neuroplasticité dans les régions cérébrales de l'humeur comme le cortex préfrontal et l'amygdale (134). Les défaillances de ces fonctions neurobiologiques sont remises en cause dans la physiopathologie de la dépression.

Au vu de ces conclusions, l'utilisation d'agents anti-inflammatoires dans la dépression a été étudiée avec un intérêt croissant. En ce sens, une récente méta-analyse a conclu que les agents anti-inflammatoires amélioraient les effets du traitement antidépresseur. Toutefois, l'étude attire l'attention sur des interventions futures plus personnalisées, notamment des mesures de l'inflammation et du profil de comorbidité du patient dépressif. (140)

4-2 L'inflammasome dans la dépression

La dernière notion que nous allons aborder au sujet de l'inflammation du SNC est l'activation de l'inflammasome dans la dépression.

Les inflammasomes sont des macrocomplexes protéiques multimériques du système immunitaire inné qui régulent l'activation de la caspase 1 et induisent l'inflammation en réponse aux agents infectieux et aux molécules dérivées des protéines de l'hôte. Ils s'assemblent dans le cytosol après avoir détecté les PAMP (modèle moléculaire associé à l'agent pathogène) ou des DAMP (motif moléculaire associé aux dégâts) par leur PRR (récepteur de reconnaissance de formes) d'un type nouveau.

Contrairement aux PRR identifiés précédemment, qui induisent une réponse transcriptionnelle *via* l'activation de facteurs de transcription tels que NF-κB et la synthèse de centaines de protéines, la mise en jeu de l'inflammasome entraîne spécifiquement l'activation d'une caspase inflammatoire, la caspase 1.

La caspase 1 a un double rôle : le clivage protéolytique de procytokines inflammatoires comme l'IL-1β et l'IL-18, qui permet leur maturation et leur sécrétion, et le déclenchement d'une mort cellulaire programmée hyper-inflammatoire, la pyroptose.

Les inflammasomes sont donc définis comme des plates-formes activatrices de la caspase 1. L'inflammasome a été impliqué dans une série de troubles inflammatoires. En outre, de plus en plus de preuves dans des modèles murins, étayées par des données humaines, permettent de supposer une implication de l'inflammasome dans l'initiation ou la progression de maladies ayant un impact élevé sur la santé publique, telles que les troubles métaboliques et les maladies neurodégénératives. (141)

Comme nous pouvons le pressentir, des études ont émis l'hypothèse que l'inflammasome est un médiateur clé des réponses neuro-inflammatoires dues au stress et que son dérèglement pourrait être impliqué dans la physiopathologie de la dépression (142). En effet, cela est possible puisque l'activation des inflammasomes, en particulier la liaison des nucléotides et l'oligomérisation de la famille des récepteurs NLRP3, peut se produire dans les cellules microgliales.

Pour vérifier que l'inflammasome est bien responsable d'une part des symptômes dépressifs liés à l'inflammation, une étude a travaillé sur des souris présentant un déficit génétique ou une inhibition pharmacologique de la caspase 1 et ont démontré que l'inhibition de la caspase 1 était capable de réduire les comportements dépressifs et anxieux. De plus, ces effets ont été associés à un effet protecteur sur la réponse au stress par une modulation de l'axe microbiote- intestin- cerveau. (143)

L'inflammasome constitue donc une nouvelle piste de recherche pour mieux comprendre la neuro-inflammation centrale dans la dépression, et également pour se projeter sur de nouvelles pistes thérapeutiques concernant les maladies neurodégénératives.

5) Le Microbiote intestinal dans la lutte contre neuro-inflammation

Nous avons déterminé précédemment qu'une neuro-inflammation soutenue a des effets délétères sur le fonctionnement du cerveau et est associée à un risque majeur de dépression. Nous allons à présent voir quels sont les outils de la flore intestinale pour lutter contre cette neuro-inflammation. En effet, il est nécessaire que le microbiote intestinal en état d'eubiose ait une réponse anti-inflammatoire pour préserver le cerveau des dégâts irréversibles causés par l'emballement immunitaire central.

Nous pouvons illustrer immédiatement cette thèse de la lutte bactérienne contre l'inflammation du SNC en prenant en exemple le cas de l'inflammasome tout juste développé. Une étude a découvert que le *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium longum* avec la présence d'un polyphénol alimentaire vont produire des métabolites capables d'inhiber la génération d'IL-1β médiée par le NLRP3 dans la microglie et réduire les comportements de type anxiété et dépression induits par le stress chronique. Ainsi, le microbiote est donc bien capable de freiner la neuro-inflammation en inhibant un mécanisme de la médiation immunitaire innée dans la microglie qu'est l'inflammasome, et il peut agir comme un agent thérapeutique pour la dépression induite par l'inflammation (144). Comme l'illustre cet exemple, c'est par le biais d'une signalisation biochimique directe entre notre flore intestinale et le cerveau que celle-ci exerce ses effets antidépresseurs et anxiolytiques.

Des études approfondies menées sur des rongeurs exempts de germes et traités aux antibiotiques ont mis en évidence la diversité de métabolites bactériens. Cette diversité est le résultat de l'entrée dans l'intestin d'un substrat provenant à la fois du régime alimentaire et des sécrétions de l'hôte ainsi que du vaste répertoire métabolique du microbiome. Les métabolites produits dans l'intestin par la fermentation bactérienne peuvent être absorbés dans le sang et le SNC et interagir avec les enzymes et les récepteurs exprimés par l'hôte, contribuant ainsi à ces processus physiologiques et pathologiques. En état de dysbiose intestinale, ou en cas de dérégulation des métabolites bactériens que nous allons étudier, la communication de l'axe intestin-cerveau sera brouillée et la physiopathologie de la dépression va s'enclencher.

5-1 Le lactate

Le lactate est un acide organique provenant à la fois des processus de l'hôte et de la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries lactiques, les bifidobactéries et les protéobactéries. Il est absorbé dans le flux sanguin et peut traverser la BHE.

Le lactate a un rôle établi dans la signalisation centrale. Dans le cerveau, il est utilisé comme substrat énergétique par les neurones et il contribue à la plasticité synaptique.

Des études sur les rongeurs et les humains confirment l'existence d'une association entre la dépression et des anomalies lactiques.

Un mécanisme potentiel par lequel le lactate peut moduler le comportement émotionnel est l'activation directe du récepteur GPR81 exprimé dans l'hippocampe, le néocortex et le cervelet. Par l'activation du GPR81, le lactate exerce un effet anti-inflammatoire, inhibe la neurotransmission GABAergique, et module également le métabolisme des lipides et du glucose. (145)

Un autre mécanisme, nettement plus exploré, qui explique l'effet du lactate sur le comportement dépressif est la régulation épigénétique des gènes liés à la dépression.

Une étude intéressante a révélé que le lactate a des effets à la fois protecteurs et réversifs contre la dépression et que ces processus se produisent *via* des mécanismes épigénétiques distincts sur les histones désacétylases. Dans cette expérience, l'administration chronique de lactate immédiatement avant un test de défaite sociale de dix jours a protégé les souris contre les comportements d'évitement et d'anxiété qui en résultent et qui ont été observés chez les témoins. Dans un second groupe de souris, qui n'ont pas reçu de lactate pendant la période de stress social et qui présentaient des symptômes de type dépressif, le lactate a eu un effet antidépresseur, comme le montre le sauvetage du comportement d'évitement social (146).

Le lactate, pour aboutir aux effets comportementaux observés, diminue l'expression génique de certains gènes impliqués dans la neuro-inflammation. On peut par exemple citer le gène de l'oxyde nitrique synthase 1 (NOS1), la COX-2, ou encore la kinase glycogène synthase (GSK) connue pour sa voie de signalisation dans la dépression. La présence de lactate synthétisé directement par les astrocytes dans le SNC fait réfléchir à la proportion de lactate bactérien qui participe à ses effets centraux. Ce qui est sûr, c'est qu'il existe bien un échange actif entre la périphérie et le SNC, ce qui indique une implication du microbiote intestinal dans les effets antidépresseurs du lactate. (147)

5-2 Les acides biliaires

Les acides biliaires sont des acides stéroïdes dérivés du cholestérol synthétisé dans le foie, sécrétés dans l'intestin grêle et absorbés dans l'iléon. Les deux principaux acides biliaires sont l'acide cholique (AC) et l'acide chénodésoxycholique (CDCA).

Ils subissent d'autres modifications structurelles importantes dans l'intestin au moyen du microbiote intestinal, qui les convertit en acides biliaires secondaires et tertiaires (148).

Les acides biliaires correctement conformés dans l'espace peuvent en plus de leurs fonctions classiques agir comme des molécules de signalisation. Leurs voies de signalisations sont initiées par leur liaison au récepteur X du farnésoïde (FXR) et au récepteur 5 couplé à la protéine G de Takeda. Le FXR est un récepteur nucléaire capable de moduler l'activité du facteur de transcription cellulaire CREB (149). Grâce à son contrôle inhibiteur de CREB, les acides biliaires peuvent réprimer la transcription de plusieurs gènes, dont le BDNF.

Depuis la découverte de l'expression du FXR dans le cerveau, des études ont étudié la possibilité que les anomalies du BDNF trouvées dans le cerveau des personnes déprimées puissent être expliquées, en partie, par une altération de l'activité des acides biliaires (150).

On peut notamment citer une recherche sur un modèle de rongeur atteint de dépression chronique, qui a prouvé une expression accrue du FXR dans l'hippocampe. La réciproque a également été testée, et la surexpression du FXR dans l'hippocampe a été suffisante pour induire un comportement de type dépressif chez les animaux naïfs (151). Logiquement, ces symptômes dépressifs se sont traduits par une diminution significative de l'expression du BDNF dans l'hippocampe des rats surexprimant le FXR.

En revanche, la délétion du FXR chez des rats naïfs a eu un fort effet antidépresseur dans une autre étude, et a empêché l'apparition d'anomalies comportementales et moléculaires.

Une dernière étude a relevé, à la suite d'une délétion du gène FXR, une altération de la neurotransmission glutamatergique, GABAergique, sérotonergique et noradrénergique dans l'hippocampe et le cervelet des souris knock-out. Enfin, les modèles de dépression chez ces rongeurs sont associés avec une altération de la composition et de la fonction du microbiote, puisqu'une baisse de l'abondance de *Peptostreptococcaceae incertaesedis* a été relevée chez ces animaux (152).

Le deuxième mécanisme qui fait participer les acides biliaires et la flore intestinale à la physiopathologie de la dépression est leur capacité à perturber l'expression des jonctions serrées, ce qui entraîne une perméabilisation des cellules épithéliales intestinales et centrales.

En effet, dans une étude où du CDCA a été injecté chez des rats naïfs, la BHE s'est perméabilisée par phosphorylation de la protéine occludine. Ces résultats suggèrent que l'effet des acides biliaires sur les barrières de l'organisme peut dépendre de leurs propriétés physiques et chimiques et de leurs structures tertiaires et quaternaires offertes par le microbiote intestinal pour rendre accessible la fonction kinase (149)

Le dernier point à connaître à propos des acides biliaires, la flore intestinale et la dépression, est l'interaction par l'acide tauroursodésoxycholique et l'acide litocholique avec d'autres récepteurs qui améliorent le phénotype dépressif en réduisant la neuro-inflammation ainsi que le stress oxydo-nitrosatif. Ces effets antidépresseurs sont bien établis.

On peut donc dire qu'une dysbiose des bactéries commensales qui participent à la conversion en acides biliaires secondaires et tertiaires peut avoir une conséquence sur la physiopathologie de la dépression. La double fonction de neuroprotection et de modulation du BDNF et de la perméabilité intestinale fait des acides biliaires des régulateurs fins et complexes du SNC, que nous ne maîtrisons pas encore totalement (149)

5-3 Les métabolites de la choline

La choline est un nutriment essentiel obtenu principalement à partir de la lécithine et de la carnitine. La choline a des fonctions structurelles, épigénétiques et de signalisation cellulaire. Bien qu'elle ne soit pas un produit bactérien en soi, la choline est décomposée par l'action du microbiote intestinal en une série de métabolites, dont la triméthylglycine (bétaïne) et la triméthylamine (TMA). Dans le foie, une famille d'enzymes métabolisant les xénobiotiques peut convertir la TMA en triméthylamine-N-oxyde (TMAO) (149).

Dans un modèle de rat stressé, la dépression a été associée à une augmentation de la TMA, mais à une diminution des niveaux de TMAO (153). Le rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme de la choline est démontré par l'association positive entre les niveaux plasmatiques de TMA et de TMAO avec l'ordre microbien *Clostridiales*, le genre *Ruminococcus* et le taxon *Lachnospiraceae*, et l'association négative avec une sous-famille abondante de Bacteroidetes, chez les souris.

Une dysbiose intestinale peut donc engendrer une augmentation de la TMA plasmatique, mais peut également épuiser les réserves de choline disponibles pour l'hôte, les bactéries qui utilisent excessivement la choline peuvent ainsi imiter les effets d'une carence en choline tels qu'une altération du comportement. La choline et ses métabolites ont deux modes d'actions potentiels.

L'un de ces mécanismes d'action est la méthylation de l'ADN en modulant la production du donneur de méthyle S-adénosylméthionine (SAM) (154). Une étude a montré que la consommation bactérienne de choline réduisait la disponibilité des donneurs de méthyle et les schémas globaux de méthylation de l'ADN des hippocampes chez les souris adultes et leur progéniture. Dans un modèle de stress en début de vie chez le rat, la supplémentation en choline, en bétaïne et en d'autres donneurs de méthyle a réussi à inverser le comportement de type dépressif (155).

Chez l'homme, la bétaïne a eu un effet positif sur l'humeur en favorisant la méthylation de l'ADN par la SAM et, chez les sujets atteints d'un léger trouble de la personnalité, le traitement d'appoint de la SAM par la bétaïne a montré une efficacité antidépressive plus élevée que le traitement par la SAM seule. (156).

Le second mécanisme implique la modulation de la neurotransmission. En effet, l'acétylcholine est présente en concentrations significativement plus élevées chez les patients atteints de troubles mentaux que chez les sujets sains. Comme la choline peut atteindre le SNC *via* un transport actif à travers la BHE, un excès de choline en périphérie peut avoir un impact significatif sur l'humeur et le comportement. Cela suggère qu'une dysbiose ou un métabolisme bactérien anormal de la choline peut favoriser un comportement dépressif en altérant la disponibilité de la choline destinée à la synthèse d'acétylcholine.

Il faut donc comprendre que la choline et son métabolisme peuvent moduler l'homéostasie centrale *via* des mécanismes différents et avec des effets opposés sur le comportement émotionnel. Alors que la carence de la choline peut être préjudiciable à la santé mentale en raison d'une méthylation insuffisante de l'ADN, un excès de choline peut contribuer à la pathologie dépressive en entraînant une synthèse accrue d'acétylcholine. De

plus, on ignore toujours dans quelle mesure le microbiote a un impact sur les effets centraux de la choline, mais il est sûr qu'il joue un rôle majeur dans cette voie de régulation. (149)

5-4 L'acide folique

L'acide folique, ou vitamine B9, est une vitamine d'origine microbienne qui a été largement étudié dans la pathologie de la dépression, un tiers des patients dépressifs présentent une carence en folate (157).

L'acide folique a été très étudié dans des modèles animaux de dépression, et un effet antidépresseur a été mesuré. En utilisant une série d'inhibiteurs pharmacologiques, une étude a montré que les effets antidépresseurs de l'acide folique étaient dépendants de l'activité sérotoninergique et noradrénergique chez la souris (158). Cette découverte soutient la possibilité qu'un mécanisme d'action de la vitamine B9 soit représenté par une augmentation de la production monoaminergique. De plus, il faut savoir que cette vitamine participe à la synthèse d'un cofacteur pour la conversion de la phénylalanine et du tryptophane en sérotonine, dopamine et noradrénaline, la tétrahydrobioptérine.

Au fil des recherches, d'autres fonctions centrales ont été attribuées à l'acide folique. Dans un modèle animal de dépression, elle peut également induire une augmentation de l'expression du BDNF et de récepteur un du glutamate dans l'hippocampe et le cortex d'association en même temps qu'une normalisation de la concentration sérique de corticostérone, de la structure des mitochondries et du nombre de synapses de la colonne vertébrale (159).

La deuxième fonction de l'acide folique dans l'homéostasie de l'organisme est son implication dans les mécanismes épigénétiques. En effet, cette vitamine participe à la synthèse de l'ADN et aux réactions de méthylation de celle-ci *via* son métabolite actif, le 5-méthyltétrahydrofolate. Cette molécule, qui contribue à la production de SAM, est un donneur de méthyle dont les propriétés antidépressives ont des conséquences importantes sur les neurotransmissions (149). Il a ainsi été démontré qu'un régime alimentaire riche en donneurs de méthyle comme l'acide folique a des effets bénéfiques sur le comportement exploratoire, l'interaction sociale et le comportement dépressif chez les rats (160).

Malgré la nette amélioration du comportement dépressif obtenue dans les études animales, l'utilisation du folate chez l'homme n'a pas encore fourni assez de preuves solides sur ses avantages comme stratégie thérapeutique complémentaire pour la dépression. En revanche, il est un réel moyen pour l'organisme *via* le microbiote de rétablir l'homéostasie cérébrale, et gageons qu'une dysbiose intestinale entraîne des perturbations de cette voie métabolique avec des conséquences sur le SNC.

5-5 Les Trycats, les métabolites du tryptophane

Contrairement au contexte relativement simple du métabolisme de l'hôte du tryptophane (Trp), l'environnement intestinal est complexe en ce qui concerne le métabolisme bactérien. De nombreuses souches toujours inconnues possèdent des enzymes catalytiques différentes pour le métabolisme du Trp, et la recherche sur la coordination des espèces de bactéries dans la génération de métabolites du Trp est nécessaire. Ainsi, une coopération mutuelle entre plus de deux bactéries est nécessaire pour générer un métabolite bactérien du Trp (Trycat). Les Trycats bactériens ne sont pas produits pour rien, ils vont avoir des effets dans l'intégrité intestinale et l'activité immunitaire par le biais de la liaison avec les récepteurs AHR.

Ces récepteurs sont des facteurs de transcription ligand-dépendants exprimés sur les cellules immunitaires, les astrocytes, et les cellules épithéliales intestinales. Ils servent de médiateur du métabolisme des xénobiotiques et aussi de régulateur de l'immunité et de l'inflammation, *via* un réglage fin de l'immunité adaptative et de la fonction de barrière intestinale. (161). Ces récepteurs AHR ont donc des effets promoteurs sur certains gènes de l'immunité. On distingue alors l'activation de deux voies différentes pour aboutir à leurs effets immunitaires.

Premièrement, une voie antimicrobienne de l'AHR due à la transcription dans l'intestin de l'IL-22 dépendante de l'AhR. L'IL-22 régule la libération de peptides antimicrobiens et affecte l'équilibre entre l'immunité et le microbiote en régulant la composition microbienne. (161)

Deuxièmement, il existe des preuves d'un rôle anti-inflammatoire de la protéine AhR grâce à ses effets sur la régulation du développement des lymphocytes intraépithéliaux et des cellules lymphoïdes innées. Effectivement, les Trycats activent les AHR sur les cellules T et les

cellules dendritiques pour favoriser la différenciation de ces cellules en Tregs productrices d'IL-10 à la place des cellules Th17 pro-inflammatoires. Ces cellules jouent un rôle important dans la défense contre l'infiltration de microbes pathogènes et facilitent l'homéostasie intestinale. On peut rajouter d'autres gènes ciblés par l'AHR, l'IL-6, la prostaglandine synthase 2, et le facteur de croissance vasculaire endothélial A par exemple. Au niveau cérébral, on retrouve l'interaction Trycat microbien-récepteur AHR, et ainsi une diminution de la neuro-inflammation a été mesurée. (162)

Autre notion capitale, la kynurénine produite par l'IDO1 agit comme un ligand des AHR et induit les mêmes phénomènes anti-inflammatoires et de régulations immunitaires (163). Ainsi, lorsque des cytokines pro-inflammatoires activent l'IDO1, cela va stimuler derrière l'AHR qui va freiner l'inflammation. L'axe IDO-AHR-Treg a donc été proposé comme une adaptation évolutive pour maintenir l'homéostasie immunitaire au sein de la flore intestinale.

On assiste ici à une situation de commensalisme coévolutif entre l'hôte et sa flore intestinale. La flore intestinale *via* ses Trycats protège l'organisme d'une inflammation trop importante, protège la muqueuse intestinale, augmente la tolérance envers des commensaux non pathogènes, et lutte contre des pathogènes. En échange, l'organisme offre au microbiote intestinal un milieu idéal pour se développer en termes de conditions nutritives et physico-chimiques. La génération de ligands à l'AHR est influencée par d'autres facteurs que la flore microbienne, on trouve par exemple le régime alimentaire et l'activité enzymatique de l'hôte (163).

Si vous souhaitez connaître toute la richesse de fonctions des Trycats de l'hôte et de la flore intestinale sur, notre immunité, notre inflammation, notre muqueuse intestinale, et notre homéostasie centrale, plus, comprendre le rôle majeur que joue la flore intestinale là-dedans, je vous invite à vous intéresser au cas de l'indole, vous aurez un concentré de tout cela.

III) Le microbiote intestinal dans la dépression, et perspectives de traitement

1) La dysbiose intestinale

Grâce à la découverte de l'axe intestin-cerveau et des différentes voies d'action du microbiote intestinal pour moduler le fonctionnement du cerveau, la science s'est lancée à la recherche d'un lien entre la dysbiose intestinale et la dépression.

La dysbiose intestinale se définit comme un déséquilibre dans la structure et/ou la fonction du microbiote intestinal perturbant l'homéostasie entre les micro-organismes et leur hôte. Mais actuellement il faut savoir que la définition d'un microbiome sain est peut-être l'une des plus grandes énigmes de la médecine basée sur le microbiote. Cette situation est aggravée par le fait que les différences interindividuelles dans la composition du microbiome peuvent être importantes, rendant difficile une approche unique pour cibler le microbiome. Le rôle crucial du microbiote intestinal a déjà été prouvé dans la pathogénie de l'obésité, du diabète, du syndrome du côlon irritable et l'autisme.

C'est ainsi qu'au cours de cette dernière décennie des études cliniques comparant les microbiotes intestinaux d'animaux sains et dépressifs et des études de transfert de microbiote intestinal ont vu le jour. Trois de ces études vont être analysées ici.

Dans un premier tableau, nous donnons les informations relatives aux conditions des études :

Study	Definition of depression	Diagnostic criteria	Sample size
Kelly et al., 2016	MDD	Clinical diagnosis based on DSM-IV criteria for MDD, using MINI, plus HAM-D score >17	34 Patients with MDD 33 Healthy controls Aged between 18 and 65 years Matched for gender, age, ethnicity
Jiang et al., 2015	Active MDD and responded MDD	Clinical diagnosis based on DSM-IV using SCID	46 Patients with MDD 30 Healthy controls
Naseribafrouei et al., 2014		Clinical diagnosis based on ICD-10, plus 'mild to severe depression' using Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	37 Depressed 18 Control

Tableau 1 : Études cliniques comparant le microbiote intestinal de sujets déprimés et de sujets sains.

Dans un deuxième temps, nous donnons les tableaux des résultats de ces études (annexe) et nous allons à présent commenter ces études et leurs résultats les plus significatifs. (164)

1-1 Étude de Naseribafrouei et son équipe

La première étude en 2014 n'a trouvé aucune différence d'alpha-diversité entre les deux groupes de patients comparés. L'alpha-diversité est définie comme *la diversité intrabiotique*, c'est le nombre d'espèces dans un même habitat ou biotope. (165)

De même, lorsque l'on regarde à l'échelle taxonomique des OTU, aucun d'entre eux ne présente une corrélation significative avec la dépression. Les OTU sont définis comme des Unités Taxonomiques Opérationnelles : c'est un regroupement d'individus d'une même espèce dont les séquences d'ARN 16S présentent une similitude de plus de 97,5 %. Comme aucun OTU n'a montré de correspondance significative avec la dépression, les résultats obtenus ont été calculés selon une autre méthode, avec des analyses PLS-DA multivariées pour déterminer si des modèles de corrélation pour l'ensemble du microbiote pouvaient être détectés.

Ainsi des OTU corrélés avec la dépression ont pu être établis, et leur partage dans les différents taxons n'est pas égal. Le nombre d'OTU corrélés est plus élevé dans le phylum des Bacteroïdetes, ce phylum bactérien est donc surreprésenté chez les patients dépressifs d'après ces auteurs, tandis qu'il y a une sous-représentation dans la famille des *Lachnospiraceae*.

un palier taxonomique inférieur, il a également été observé dans le genre *Alistipes* et *Oscillibacter* des clades qui ont montré une surreprésentation des OTU corrélées. Le genre *Oscillibacter* est caractérisé par la production d'acide valérique comme principal composé final métabolique. Or cet acide gras à chaînes courtes ressemble structurellement au GABA. Il a d'ailleurs été prouvé qu'il pouvait se fixer aux récepteurs du GABA. Connaissant les fonctions du GABA dans le SNC et son rôle de principal neurotransmetteur inhibiteur du SN, il est possible que les bactéries impliquées dans la production ou le métabolisme de l'acide valérique soient représentées dans la dysbiose intestinale liée à la dépression. Le rôle de l'acide valérique dans l'intestin mérite de nouvelles recherches, puisqu'il est peu connu et qu'il représente un des principaux AGCC. (166)

1-2 Étude de Jiang et son équipe

La deuxième étude décrit une augmentation de la diversité alpha chez les patients dépressifs comparés aux sujets sains. Dans cette étude, la dysbiose intestinale était caractérisée par une différence taxonomique des trois principaux phylums.

Les Bacteroïdetes et les Protéobactéries ont été significativement augmentées chez les sujets dépressifs en phase aiguë, alors que le phylum Firmicutes était, lui, nettement plus bas. Les Parabacteroides et Alistipes ont principalement contribué au renforcement des Bacteroïdetes. (167). L'étude précédente a également rapporté un accroissement des Alistipes chez les sujets déprimés. Cette espèce dernièrement citée est indole positive, elle peut produire de l'indole à partir du tryptophane et peut donc influencer la disponibilité du tryptophane. Il est envisageable qu'une abondance accrue d'Alistipes perturbe l'équilibre du système sérotoninergique intestinal, et le rapport kynurénine/tryptophane. Il a aussi été constaté qu'Alistipes est plus élevé chez les patients avec un syndrome du côlon irritable. Cette augmentation est associée à une plus grande fréquence des douleurs abdominales, cette espèce est donc suspectée d'être également responsable d'une inflammation intestinale et mérite de plus amples recherches sur ses fonctions. (168)

Le phylum Firmicutes a, lui, diminué sous l'influence des familles des *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae* dans le groupe des patients déprimés. Dans une étude précédente, il avait déjà été remarqué, chez des souris, une corrélation entre un changement de comportement lors d'un stress et une quantité anormale de diverses espèces de *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae.* Ces familles de bactéries sont connues pour participer à la dégradation des glucides en acides gras à chaînes courtes, leur diminution au sein du microbiote précipite ainsi une baisse de ces acides gras. Un dysfonctionnement de la barrière intestinale est donc envisageable avec ce type de dysbiose. (169)

Cette étude a également mis en avant une diminution du genre *Faecalibacterium* chez les patients malades et au contraire un grand enrichissement chez les témoins sains. Or ces bactéries sont caractérisées par une activité anti-inflammatoire dans l'intestin. Ces résultats sont confortés par d'autres études qui ont relevé la même tendance pour les *Faecalibacterium*. Il s'agit de la première étude portant sur le microbiote intestinal chez les

patients atteints de troubles affectifs bipolaires. De plus, dans cette étude, *Faecalibacterium* était associée à de meilleurs résultats de santé auto-déclarés (170). Les chercheurs ont donc émis l'hypothèse que l'abondance relative de ces souches chez des sujets dépressifs médie en partie le degré d'inflammation local.

Une augmentation d'*Oscillibacter* a également été notée. Ce résultat concorde avec l'étude précédente qui a eu le même relevé chez les sujets déprimés. Le phylum des *Proteobacteria* a lui aussi été identifié comme déviant chez le sujet malade par rapport au contrôle. En effet, sous l'impulsion de la classe des *Gammaproteobacteria*, ce phylum a proliféré. Dans cette classe, on retrouve des agents pathogènes inflammatoires entériques tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas putida*, *Citrobacter koseri* et *Klebsielle pneumonia*. Toutes ces bactéries gram-négatives sont observées dans la flore intestinale normale. Une perméabilité accrue de la paroi intestinale chez les patients déprimés peut permettre aux bacilles Gram négatif invasifs de se déplacer dans les ganglions lymphatiques mésentériques ou la circulation systémique. Ces mêmes bactéries Gram négatif ont démontré dans d'autres études que leur présence dans le tube digestif peut engager des changements de comportements chez les animaux et les humains. (171)

Il convient de savoir que dans cette étude les patients se traitaient avec des antipsychotiques atypiques et que ces traitements ont montré par le passé dans d'autres analyses qu'ils peuvent augmenter et diminuer l'abondance relative de Firmicutes et Bacteroïdetes. Donc il n'est pas à exclure la possibilité que les antipsychotiques atypiques aient pu affecter ces résultats. On ne sait pas si ces changements ont été causés par les traitements ou par une réelle cause naturelle. D'autres recherches impliquant des patients qui ne reçoivent pas d'antipsychotiques sont nécessaires pour élucider ce problème. Cette étude nous permet quand même de confirmer l'implication du microbiote intestinal dans les troubles dépressifs en démontrant que la dysbiose est associée à cette pathologie. En revanche, ces études ne permettent pas de valider la relation de causalité qui serait : la dysbiose intestinale entraîne l'apparition du syndrome dépressif. (172)

1-3 Étude de Zheng et son équipe

Nous allons à présent voir comment la troisième étude essaye de résoudre ce problème. Les chercheurs ont construit leur recherche sur deux expériences. La première partie est une étude comparative et translationnelle, semblable aux deux études précédentes dans leur construction. La seconde partie est une transplantation de microbiote fécal.

Dans l'étude comparative, l'analyse des cultures bactériennes, basée sur la séquence du gène de l'ARN ribosomique 16S bactérien, n'a pas révélé de différence d'alpha-diversité entre les communautés microbiennes des patients sains et des patients dépressifs. En revanche, la béta-diversité, définie comme la diversité inter-habitat et un indice de dissimilitude entre deux habitats montrait une différence entre les deux populations microbiennes (173). Ces différences retrouvées dans l'analyse des deux échantillons de population ne peuvent pas être liées de manière significative à des variables clés de catégories telles que le sexe, le statut tabagique et la consommation d'antidépresseurs, ni à aucune variable clé continue comme l'âge et l'IMC. En revanche, les habitudes alimentaires des patients admis dans l'étude et leur possible influence sur la composition de la flore intestinale n'ont pas pu être contrôlées et peuvent constituer un biais dans l'analyse des résultats suivants.

Un total de cinquante-quatre OTU dont les abondances relatives distinguent de manière fiable les deux groupes de patients ont été identifiés. Sur ces cinquante-quatre OTU différentiels, vingt-neuf OTU au total étaient surreprésentés chez les sujets dépressifs et affectés aux familles des *Actinomycineae*, *Coriobacterineae*, *Lactobacillaceae*, *Streptococcaceae*, *Clostridiales incertae sedis XI*, *Eubacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* et *Erysipelotrichaceae incertae sedis*. Tandis qu'un total de vingt-cinq OTU étaient surreprésentés dans les sujets témoins attribués aux familles des *Bacteroidaceae*, *Rikenellaceae* (Alistipes), *Lachnospiraceae* (*Faecalibacterium*).

Les OTU discriminatoires étaient principalement distribués aux phyla des Firmicutes pour 76,7 %, aux Actinobactéries pour 10,9 % et 5,3 % étaient des Bacteroïdetes. Ce dernier phylum a diminué chez les sujets atteints, tandis que les Actinobactéries ont augmenté dans cette même population. Pour les Firmicutes, c'est plus complexe, puisque vingt-quatre OTU

de ce phylum ont augmenté et trente-six ont diminué. D'après Zheng et al, ces mouvements de population bactérienne chez les Firmicutes sont une des marques de fabrique de la dysbiose des sujets dépressifs. (174)

La deuxième partie de l'étude consiste à étudier si les modifications du microbiome intestinal participent à la pathogénèse du syndrome dépressif.

Pour cela, les auteurs ont réalisé en double aveugle des transplantations de microbiote fécal à des souris sans germes, soit d'échantillons groupés de microbiotes fécaux issu de cinq patients dépressifs, soit d'échantillons issus de cinq autres patients sains. Cette approche a déjà été utilisée avec succès pour prouver la causalité de la flore intestinale dans l'apparition du diabète de type I, de l'obésité et du syndrome du côlon irritable (174). Ici ce modèle de TMF va permettre de déterminer si le phénotype dépressif est transmissible par le biais du microbiote intestinal et de savoir si on retrouve dans les souris transplantées les mêmes signatures bactériennes que dans les patients donneurs.

Trois tests comportementaux bien établis ont été utilisés pour évaluer les comportements des souris. Le test de comportement désespéré (FST), le test de suspension par la queue (TST), et le test à champ ouvert (OFT). Les deux premiers tests cités mesurent le caractère dépressif par la durée d'immobilité de l'animal soumis au stress, le dernier test évoqué évalue la dépression par deux mesures différentes de distances parcourues.

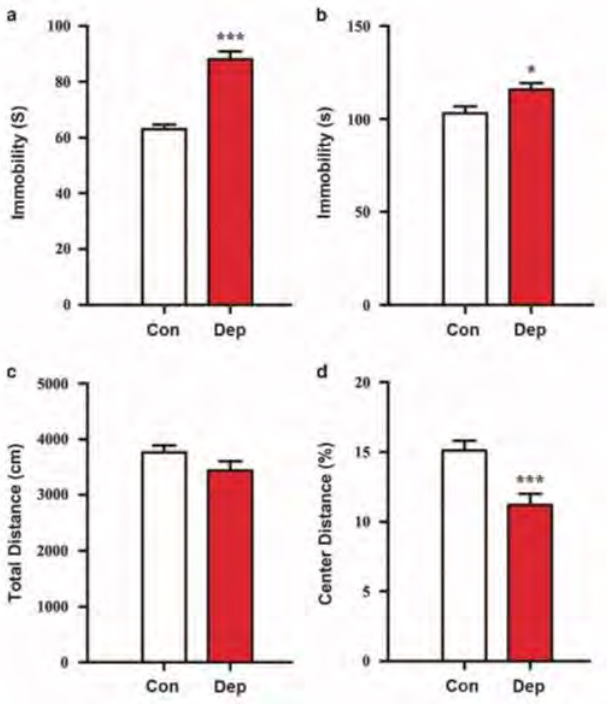
Au cours de la première semaine post-transplantation, aucune différence n'a été relevée pour les quatre mesures. En revanche, au bout de la deuxième semaine, trois mesures sur quatre signifiaient une différence significative entre les résultats des souris receveuses du "microbiote dépressif" et les souris receveuses du "microbiote sain".

Graphique : a) Test de comportement désespéré : mesure de l'immobilité, en secondes, des groupes contrôles (Con) et des groupes phénotypes dépressifs (Dep).

b) Test de suspension par la queue : mesure de l'immobilité, en secondes, des groupes contrôles (Con) et des groupes phénotypes dépressifs (Dep).

c) Test à champ ouvert : mesure de la distance totale parcourue, en centimètres, des groupes contrôles (Con) et des groupes phénotypes dépressifs (Dep).

d) Test à champ ouvert : mesure de la distance parcourue au centre de l'espace découvert, en centimètres, des groupes contrôles (Con) et des groupes phénotypes dépressifs (Dep).
Les données sont présentées sous forme de moyennes. Les erreurs standards de la moyenne :
**Po= 0,05, ***Po=0,001 par le test t.*



Le résultat au test de comportement désespéré (a) et au test de suspension par la queue (b) montre une durée de temps d'immobilité significativement plus longue chez les souris transplantées par le "microbiote dépressif" que chez les souris transplantées par le "microbiote sain". De même, la mesure de la distance parcourue au centre de l'espace découvert, (d) du test à champ ouvert, témoigne d'un résultat différent entre les deux groupes, se traduisant par une diminution des déplacements pour les souris transplantées par rapport à leurs congénères sains. Seule la quatrième mesure (c) ne permet pas de démontrer une réelle différence à la mesure du test entre les deux groupes. Ces résultats prouvent que la colonisation des souris sans germes avec le "microbiote dépressif" a entraîné chez elles une augmentation des comportements dépressifs, par rapport à la colonisation avec un "microbiote sain" chez d'autres souris sans germes. Une dysbiose intestinale précise peut donc être à l'origine d'un syndrome dépressif et peut se transmettre d'individu en individu par transfert de cette flore mise en cause.

Entre toutes les études présentées dans ce chapitre, les résultats sur la composition caractéristique du microbiote intestinal chez le patient dépressif diffèrent. En effet, chaque étude démontre bien une dysbiose intestinale associée au trouble dépressif, mais des disparités existent dans la nature des souches déviantes. Par exemple, le phylum des Bacteroïdetes, qui est tantôt surexprimé chez Naseribafrouei et al, tantôt donné sous-exprimé

par Zheng et al. Cette différence, si nous tentons de l'expliquer, peut résulter de dissemblances dans la taille des échantillons, les caractéristiques démographiques et cliniques des recruté, et/ou des méthodes statistiques utilisées pour identifier le microbiote intestinal en cause.

Une quatrième étude qui ne sera pas développée ici, mais que nous citons, car elle est tout aussi intéressante que ses consœurs, tire les mêmes conclusions. Il s'agit d'un nouveau transfert de flore intestinale pour confirmer le lien de causalité entre dysbiose et syndrome dépressif. La conclusion de cette étude est la suivante : "*Nous démontrons que la dépression est associée à une altération de la composition, de la richesse et de la diversité phylogénétique du microbiote intestinal. De plus, nous montrons que la transplantation de microbiote fécal de patients déprimés à des rats déficients en microbiote peut induire le développement de caractéristiques comportementales et physiologiques de la dépression chez les animaux receveurs. Cela inclut l'anhédonie, indiquée par une préférence réduite pour le saccharose (p = 0,022) et des comportements de type anxieux, indiqués par une diminution des visites à bras ouverts dans le labyrinthe élevé plus (p = 0,029) et une diminution du temps passé en plein air (p = 0,013).*" (176)

En résumé, nous avons observé que la dépression est associée à une perturbation du microbiote intestinal. Cette dysbiose est caractérisée par des troubles de la composition des trois principaux phylums : Firmicutes, Actinobactéries et Bacteroïdetes. La recherche est encore nécessaire pour affiner le profil type de cette dysbiose et pour vérifier des hypothèses émises lors des études majeures à ce sujet. En effet, il faut déterminer si les *Faecalibacterium* sont protecteurs contre la dépression, si l'acide valérique produit par *Oscillibacter* représente une menace pour l'équilibre GABAergique, si les Gammaproteobactéries sont indicateurs d'une hyperperméabilité intestinale et à quel point Alistipes perturbe le métabolisme du tryptophane. Cette perturbation de composition de la flore s'accompagne forcément de déséquilibres des voies métaboliques. Si l'on modifie la population d'unité productrice, on bouleverse inévitablement les équilibres d'acides gras, de neurotransmetteurs, d'acides aminés et de métabolites bactériens, avec un impact sur la santé et la physiologie du SNC.

2) Facteurs extérieurs responsables de dysbiose intestinale et remis en cause dans l'apparition de la dépression

Au cours de sa vie et surtout pendant son plus jeune âge, l'homme est exposé à des événements extérieurs, ainsi qu'à des facteurs environnementaux qu'il maîtrise ou pas et qui influencent sa santé. Dans le cadre de l'étude de la flore intestinale, ce constat est d'autant plus vrai. En effet, durant la petite enfance le microbiote intestinal humain évolue d'un écosystème immature et instable vers un écosystème plus complexe et plus stable. Cette maturation est possible grâce à une multitudes d'événements extérieurs. Nous allons à présent nous intéresser aux phénomènes extérieurs qui perturbent l'équilibre de la flore intestinale et qui sont mis en cause ou étudiés dans la dépression.

2-1 L'alimentation, un modulateur de la flore intestinale

Pour commencer, nous allons nous attacher à prouver que l'alimentation est bien un modulateur de la population microbienne de notre intestin. Pour cela, nous allons voir les conclusions d'une étude qui s'intéresse au lien entre l'entérotype d'un patient et son alimentation. Petit rappel, les entérotypes sont des variantes prédominantes de la communauté microbienne intestinale, qui permettent d'identifier chaque personne à un profil bactérien entérique particulier. On retrouve trois entérotypes, Bactéroides, Prévotella et Ruminocoques.

La première partie de l'étude est une analyse transversale de 98 volontaires sains, à qui des questions sur leur régime alimentaire ont été posées à l'aide de deux questionnaires, qui s'intéressent au régime alimentaire récent et au régime alimentaire habituel à long terme. Il en est ressorti que les entérotypes sont fortement associés au régime alimentaire à long terme. Le type Bacteroides est fortement associé aux protéines animales, à une variété d'acides aminés et aux graisses saturées, ce qui suggère que la consommation de viande comme dans un régime occidental caractérise cet entérotype.

L'entérotype Prevotella, en revanche, est associé à des valeurs faibles pour ces groupes, mais à des valeurs élevées pour les glucides et les sucres simples, ce qui indique une association avec un régime à base de glucides.

Si l'on regarde à l'échelon inférieur, c'est-à-dire les taxons et phyla bactériens, on constate également une forte corrélation entre eux et les différents nutriments.

Les nutriments provenant des graisses, par rapport aux produits végétaux et aux fibres, ont montré des associations inverses avec les taxons microbiens. Des associations inverses ont également été observées avec les protéines par rapport aux glucides, et avec les graisses par rapport aux glucides. Les phyla associés positivement aux graisses, mais négativement aux fibres, étaient principalement des Bactéroïdetes et des Actinobactéries, tandis que les Firmicutes et les Protéobactéries présentaient une association positive.

Les habitudes alimentaires à long terme sont donc capables de moduler notre microbiote intestinal et de lui donner un profil bactérien particulier.

La seconde partie de l'étude est une expérience d'alimentation contrôlée à court terme menée pour tester la stabilité du microbiome intestinal et les associations nutritives-microbiennes observées. Dix sujets ont été interrogés et randomisés pour suivre un régime soit riche en matières grasses et faible en fibres, soit pauvre en matières grasses et haut en fibres, pendant dix jours.

Sur ces jours d'alimentation contrôlée, il n'y a pas eu d'alignement significatif des populations microbiennes sur les échantillons de selles ou de biopsie entre les individus ayant reçu le même régime alimentaire, ce qui démontre qu'un régime identique à court terme ne permet pas de surmonter les variations entre sujets. En revanche, des changements de composition microbienne étaient détectables dans les vingt-quatre heures suivant l'introduction d'une alimentation contrôlée. Les taxons concernés par ces variations diffèrent selon les individus.

Il a ensuite été évalué la réponse des entérotypes au régime alimentaire contrôlé. Chacun des échantillons des dix sujets a été classé dans une catégorie. Tous les sujets ont commencé dans l'entérotype Bacteroides. Aucun n'est passé de manière stable à l'entérotype Prevotella pendant la durée de l'étude. Un seul spécimen a obtenu un score dans l'entérotype Prevotella, mais est revenu au moment de l'échantillon suivant. Ainsi, pendant les dix jours de l'intervention alimentaire, il n'a pas été constaté de changement stable entre les deux groupes d'entérotypes caractérisés par les extrêmes alimentaires.

Ainsi la comparaison des données sur les régimes alimentaires à long terme et à court terme a montré que le régime alimentaire à long terme est corrélé avec le regroupement des entérotypes. Le régime alimentaire à court terme induit tout de même des changements significatifs et rapides de la flore intestinale. L'alimentation est donc capable de moduler notre flore intestinale, et nous allons voir à présent que, par ce biais, elle peut être un facteur de prédisposition à la dépression. (177)

2-2 Transfert de flore intestinale de type "obèse"

Un lien entre l'obésité et l'apparition de la dépression a été montré par plusieurs études. En effet, l'obésité est corrélée positivement avec la probabilité de déclencher des troubles anxieux ou dépressifs. Certains mécanismes restent obscurs, mais la lecture de la littérature scientifique à ce sujet est très intéressante et en apprend beaucoup sur certains mécanismes responsables de ce lien.

Nous pouvons par exemple découvrir grâce à une étude que l'alimentation peut avoir des effets anxiogènes ou anxiolytiques par le biais de mécanismes d'oxydoréduction. Cette étude oppose les aliments gras et les fibres (178). À la lumière de cette découverte, et grâce à la preuve que l'alimentation module notre flore intestinale, nous allons vérifier si l'hypothèse selon laquelle les modifications du microbiote intestinal liées à l'obésité sont intrinsèquement capables d'altérer le comportement neurocognitif chez les souris et donc d'induire une dépression est juste. Pour y parvenir, nous allons nous intéresser à une étude travaillant sur le sujet, grâce à un transfert de microbiote intestinal.

Des souris adultes, non obèses, logées de manière conventionnelle et maintenues avec un régime alimentaire normal, ont été soumises à une déplétion par antibiotique puis transplantation microbienne en utilisant des microbiotes isolés de donneurs suivant un régime riche en graisses (RRG) ou un régime de contrôle. Après la recolonisation, les souris ont été soumises à des analyses comportementales et biochimiques complètes.

Les souris ayant reçu du microbiote RRG ont présenté des perturbations significatives et sélectives dans leur comportement exploratoire, cognitif et stéréotypé par rapport aux souris ayant reçu du microbiote dans le cadre d'un régime alimentaire témoin. L'analyse phylogénétique a confirmé la présence de microbiote intestinal distinct entre les groupes, avec des altérations de la diversité α et β, une modulation de la distribution taxonomique et

des altérations statistiquement significatives des taxons métaboliquement actifs. Le microbiote a également perturbé les marqueurs de la fonction de barrière intestinale, augmenté l'endotoxine circulante et augmenté l'expression lymphocytaire de molécule de signalisation retrouvée dans la dépression.

Enfin, l'évaluation des homogénats cérébraux a révélé que le microbiote issu des souris ayant eu un régime riche en graisse augmentait la neuro-inflammation et perturbait l'homéostasie cérébrovasculaire. Ces résultats renforcent donc le lien entre l'alimentation riche en graisse et les complications neurologiques de types dépressifs. C'est la dysbiose intestinale induite par l'alimentation qui cause en partie le trouble anxio-dépressif retrouvé.

Le type d'alimentation à long terme est donc bien un modulateur du microbiote intestinal, qui influence notre organisme vers l'état de santé neurologique ou sa défaillance. Cette découverte représente l'espoir que la manipulation alimentaire par un régime ou par un changement d'habitude puisse corriger la dysbiose intestinale et ainsi restaurer une homéostasie cérébrale. (179)

2-3 La théorie des vieux amis

Les théories étiologiques de la dépression basées sur l'inflammation se sont principalement concentrées sur les aspects du monde moderne, tels que le régime alimentaire, l'obésité et le stress, qui sont manifestement des épreuves pro- inflammatoires.

Toutefois, une théorie plus complète, axée sur la perte de l'immunorégulation modulée par les microbes, a été élaborée pour tenir compte de l'augmentation récente des troubles allergiques et asthmatiques à médiation TH2 et des maladies inflammatoires intestinales et auto-immunes à médiation TH1, qui sont tous en forte comorbidité avec les troubles dépressifs.

Telle qu'elle a été formulée la première fois en 1989, l'hypothèse de l'hygiène proposait que les facteurs propres aux sociétés industrialisées, notamment l'amélioration de l'assainissement, la médecine moderne et la réduction de la taille des familles, réduisent la prévalence et modifient le moment des infections infantiles de manière à favoriser le développement des allergies et de l'asthme dans les pays riches.

Étant donné que les infections mobilisent généralement des réponses inflammatoires de type TH1, l'hypothèse formulée, renforcée par les connaissances immunologiques de l'époque, était que la perte de l'activité TH1 induite par l'infection au début de la vie libérait les processus TH2 d'un contrôle approprié, ce qui entraînait une augmentation des allergies et de l'asthme. Entre-temps, des observations sporadiques dans d'autres branches de la médecine ont confirmé que les troubles allergiques ne sont pas les seules affections inflammatoires chroniques qui ont augmenté dans les pays à haut revenu, en particulier dans les populations urbaines. Les maladies intestinales inflammatoires et les maladies auto-immunes ont augmenté à peu près au même rythme et aux mêmes endroits que les affections allergiques. Par la suite, de vastes enquêtes épidémiologiques ont montré que les infections infantiles, initialement considérées comme le mécanisme de protection à la base de l'hypothèse de l'hygiène, ne protègent pas contre les troubles allergiques et peuvent dans certains cas, comme les rhinovirus humains et les virus respiratoires syncytiaux, déclencher des réactions allergiques. Considérées ensemble, ces observations ont conduit à une reformulation dans les années 2000 de l'hypothèse sous la forme du mécanisme dit "des vieux amis".

L'hypothèse des vieux amis attribue l'augmentation frappante dans les pays développés de l'incidence des différents troubles inflammatoires chroniques cités précédemment à un échec de l'immunorégulation.

Il est très clair pour la communauté scientifique qu'une défaillance des mécanismes immunorégulateurs peut entraîner une augmentation simultanée de tous ces divers types de pathologies, car les défauts génétiques du Foxp3, un facteur de transcription qui joue un rôle crucial dans le développement et la fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg), conduisent à un syndrome connu sous le nom de syndrome de dysrégulation auto-immuno-allergique liée à l'X (XLAAD) qui comprend des aspects de toutes ces maladies.

Par conséquent, l'hypothèse des vieux amis suggère que le manque de niveaux appropriés de voies immunorégulatrices dans les pays développés est une conséquence de l'exposition réduite à deux catégories d'organismes.

Premièrement, les organismes inoffensifs associés au sol, à l'eau non traitée et aux matières végétales fertiles, tels que des espèces mycobactériennes saprophytes, et

deuxièmement les infections par les helminthes, qui sont encore courantes dans les pays en développement, mais presque totalement absentes des pays développés.

On a supposé que ces organismes jouaient un rôle dans la formation du système immunitaire à la tolérance parce qu'ils devaient être tolérés : soit parce qu'ils sont inoffensifs mais omniprésents dans l'environnement extérieur dans lequel les mammifères évoluent, soit parce qu'ils fournissent des services essentiels à leurs hôtes, comme c'est le cas de la flore intestinale probiotique, soit enfin parce que, bien qu'ils ne soient pas inoffensifs, ils ne peuvent être éradiqués que par des processus inflammatoires qui, pour les éliminer, risquent de provoquer des lésions tissulaires (cas de la maladie elephantiasis).

En quelque sorte, tout comme l'exposition précoce à un large éventail d'organismes microbiens et parasitaires apprend au système immunitaire à se méfier, elle lui apprend également ce qu'il est profitable d'ignorer. Ces apports immunorégulateurs profitent à l'hôte en apprenant au système immunitaire à ne pas gaspiller une énergie précieuse en s'engageant dans des batailles futiles et en réduisant le coût pour l'hôte d'une inflammation chronique. En d'autres termes, cette hypothèse suggère que le génome des mammifères ne code pas pour toutes les fonctions nécessaires au développement immunologique, mais plutôt que les mammifères dépendent d'interactions critiques avec leurs microbiomes pour les maintenir en santé.

La communauté scientifique pense donc que certains facteurs requis par le système immunitaire pour répondre de manière appropriée à l'environnement pourraient avoir été confiés au cours de l'évolution à des micro-organismes qui nous entourent. Ces organismes ont été appelés pseudo-commensaux parce que, bien que ne colonisant pas le corps, ils le traversent en grande quantité. Parmi les organismes qui ont colonisé le corps et fourni des services essentiels à leurs hôtes, on trouve des membres commensaux et probiotiques du microbiote intestinal. Il est probable que de nombreuses espèces intestinales contribuent aux activités immunorégulatrices, toutefois l'intérêt s'est concentré sur trois genres de mycobactéries : Bacteroides, Lactobacilles et Bifidobactéries. (180)

- 2-3.1 Les mécanismes d'immunorégulation par les vieux amis

Plutôt que de provoquer des réponses immunitaires agressives, les vieux amis provoquent un schéma de maturation des cellules dendritiques (DC) qui entraîne l'activation

des lymphocyte T régulateurs (Treg) plutôt que des lymphocytes auxiliaires Th1 (Th1) ou les cellules effectrices lymphocytes Th2 (Th2). Cela conduit à deux mécanismes qui aident à contrôler une inflammation inappropriée.

Premièrement, la présence des vieux amis provoque une activation de fond continue des cellules dendritiques régulatrices (DCreg) et des Treg spécifiques aux vieux amis eux-mêmes, ce qui entraîne une suppression de fond constante des réponses inflammatoires. Ainsi, des niveaux remarquablement élevés d'IL-10 et de TGF-beta peuvent être observés chez les personnes souffrant d'infections parasitaires, et la suppression des manifestations allergiques chez ces personnes est attribuée à l'IL-10.

Deuxièmement, ces DCreg prélèvent inévitablement des échantillons de soi, du contenu de l'intestin, et des allergènes, et induisent ainsi des Treg spécifiques pour les antigènes cibles illicites des trois groupes de troubles inflammatoires chroniques. Ces mécanismes inhibiteurs sont interrompus en présence de signaux de dangers légitimes.

La validité de ce modèle hypothétique est étayée par des essais cliniques et des modèles expérimentaux dans lesquels l'exposition à des micro-organismes qui étaient omniprésents dans l'histoire de l'évolution des mammifères, mais qui sont actuellement absents de l'environnement dans les pays riches, traite l'allergie, l'auto-immunité ou l'inflammation intestinale.

Il est frappant de constater qu'un seul polysaccharide, le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis*, a largement corrigé le développement subnormal et fonctionnellement déformé du système immunitaire qui se produit chez les souris sans germes, et a de plus été bénéfique pour la colite inflammatoire induite par *Helicobacter hepaticus* par l'induction de cellules Treg produisant de l'IL-10. Cette étude et d'autres études scientifiques fondamentales suggèrent de plus en plus que le microbiote intestinal et les pseudo-commensaux qui passaient traditionnellement en grand nombre dans l'intestin ont le potentiel de réguler l'activité immunorégulatrice de tout l'organisme. L'énorme variation qui existe entre les différentes classes de vieux amis rend peu probable l'identification de mécanismes moléculaires proximaux communs par lesquels toutes les espèces concernées contribuent à l'immunorégulation.

Cependant, malgré différents mécanismes, tels que la phosphatidylsérine spécifique au *Schistosoma mansoni*, et l'acide lipotéichoïque dans le *Lactobacillus plantarum*, un

dénominateur commun qui différencie les vieux amis des micro-organismes principalement pathogènes semble être la capacité d'activer la production de cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF beta, et immunorégulatrices plutôt que pro-inflammatoires. (181)

À l'échelle cellulaire, il faut retenir que les micro-organismes régulateurs ont la capacité de favoriser la différenciation des lymphocytes T, des lymphocytes B, des macrophages et des cellules dendritiques dans les voies régulatrices de l'immunité, avec le plus souvent une sensibilité augmentée de ces cellules régulatrices aux cytokines Th2, et avec une forte production d'IL-10 et TGF beta. Ces cellules immunitaires régulatrices sont alors capables d'inhiber les réponses inflammatoires et de réguler à la baisse les réactions immunitaires en réponse aux antigènes cibles des principaux groupes de maladies inflammatoires chroniques.

- 2-3.2 La théorie des vieux amis dans la dépression :

Les données montrant que la dépression est associée à une augmentation des niveaux circulants de cytokines pro-inflammatoires ne manquent pas. En effet, comme nous l'avons déjà vu à plusieurs reprises, des taux élevés de cytokines inflammatoires sont régulièrement retrouvés dans la dépression.

Cela suggère que l'hypothèse de l'hygiène pourrait être pertinente pour certains types de troubles anxieux et dépressifs. La répartition globale de la dépression et de l'anxiété est conforme à cette opinion. Bien qu'elles posent de nombreux problèmes d'interprétations, les estimations de l'incidence de la dépression dans les pays riches industrialisés sont systématiquement plus élevées que dans les pays pauvres ruraux. En effet, chez les jeunes adultes (15-29 ans), l'incidence de la dépression chez les hommes aux États-Unis et au Canada est estimée à deux fois celle observée en Afrique, tandis que chez les femmes, elle est trois fois supérieure. (182). En Europe la dépression tend à être plus fréquente dans les communautés urbaines que dans les communautés rurales. (183)

Ainsi, l'hypothèse des vieux amis fournit un nouveau cadre pour comprendre, au moins en partie, pourquoi le fait de vivre dans le monde moderne peut accroître la vulnérabilité à la dépression. En l'absence d'une telle formation à la tolérance, les individus vulnérables du monde moderne courent un risque sensiblement accru de développer des réponses

inflammatoires inappropriées face à des contextes pro-inflammatoires qui, mal régulés, peuvent aboutir à des pathologies.

Ces situations critiques qui représentent un risque inflammatoire sont représentées actuellement par des antigènes environnementaux inoffensifs (qui conduisent à l'asthme), à des aliments bénins et à des commensaux dans l'intestin (qui conduisent à des maladies intestinales inflammatoires), à des auto-antigènes (qui conduisent à toute une série de maladies auto-immunes) ou à du stress psychosocial (qui mène à des troubles psychiatriques tels que la dépression).

Nous suggérons que la perte d'exposition à ces micro-organismes bénins coévolutifs peut également sensibiliser les individus vulnérables des sociétés industrialisées à développer des réactions inflammatoires agressives inappropriées face à l'adversité psychosociale, qui peuvent à leur tour servir de mécanisme par lequel le stress favorise le développement et/ou le maintien de la dépression. En d'autres termes, tout comme des études récentes suggèrent que les vieux amis peuvent améliorer les allergies en renforçant la tolérance à des antigènes environnementaux inoffensifs, il se peut que l'exposition des personnes déprimées vivant dans les sociétés industrialisées à des micro-organismes immunorégulateurs puisse améliorer les symptômes de la dépression en amenant les cellules Treg à réguler à la baisse la signalisation inflammatoire en réponse au stress. Il favorise ainsi la tolérance physiologique et émotionnelle aux types de stress psychosociaux qui, comme les allergènes, sont souvent assez inoffensifs dans l'ensemble, mais dont il a été démontré à maintes reprises qu'ils prédisaient le développement et l'entretien de la dépression. En plus d'amplifier l'activation inflammatoire induite par le stress, la perte de contact avec les vieux amis peut également favoriser une augmentation généralisée de l'inflammation de fond en raison d'une activité Treg insuffisante pour stopper complètement les réponses inflammatoires, ce qui entraîne une dépression chez les personnes sensibles, même en l'absence d'un des troubles inflammatoires spécifiques à l'organe à médiation TH1 ou TH2 déjà attribués à l'hypothèse des vieux amis. (184)

Les données les plus convaincantes pour les vieux amis proviennent de trois études sur l'administration de *Mycobacterium vaccae* à des patients atteints de cancer ou de tuberculose. Dans une première étude, l'ajout de *M vaccae* à l'IL-2 pour le carcinome des

cellules rénales a considérablement réduit les symptômes de maladie induits par l'IL-2, qui ressemblent aux symptômes de la dépression. (185)

Dans une seconde étude, plus vaste, la *M vaccae* a considérablement amélioré la qualité de vie en général et les symptômes de dépression et d'anxiété en particulier chez les patients recevant une chimiothérapie pour un cancer du poumon. Ces effets symptomatiques sont conformes à notre compréhension émergente des effets en aval de la *M vaccae* et d'autres vieux amis sur des voies non immunologiques directement liées à la dépression. Ces effets comprennent la programmation de réductions à vie des réponses de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au stress psychologique chez les jeunes animaux, la stimulation de l'activité des facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau dans le système nerveux central et la production de diverses molécules neuroactives qui se sont révélées anormales dans le syndrome dépressif. À cet égard, les microbiotes intestinaux sont capables d'augmenter les concentrations plasmatiques de sérotonine, et *M vaccae* active des voies neurales sérotoninergiques spécifiques qui sont impliquées dans la régulation de l'humeur et la fonction cognitive dans les modèles animaux de dépression. Enfin, en plus d'augmenter la production de cytokines anti-inflammatoires, les vieux amis réduisent également la signalisation pro-inflammatoire. (186)

Une troisième étude sur *M vaccae* révèle que l'administration du pseudo-commensal chez des patients atteints de la tuberculose réduit sensiblement les concentrations de TNF alpha dans le sérum et dans les cellules mononucléaires du sang périphérique non stimulées sur une période de trois mois par rapport au placebo. Étant donné les multiples études montrant des concentrations sériques/plasmatiques de TNF alpha augmentées chez les personnes atteintes de troubles mentaux, ainsi que les preuves que les antidépresseurs réduisent les concentrations de TNF alpha, ces résultats soulèvent la possibilité intrigante que, puisque *M vaccae* et d'autres vieux amis ont une activité immunologique similaire à celle des antidépresseurs classiques, ils peuvent également avoir des effets comportementaux antidépresseurs. (187)

La recherche sur le rôle des vieux amis dans la pathogenèse de la dépression n'en est qu'à ses débuts. Ainsi, au moins trois pistes de recherches complètes vont probablement émerger pour tester les hypothèses avancées dans cet article.

Premièrement, il a été démontré à plusieurs reprises que l'éradication des vieux amis augmente les taux de maladies auto-immunes et inflammatoires de l'intestin, les études futures devront ainsi examiner si une augmentation similaire de la prévalence de la dépression peut être détectée dans les populations qui sont en transition pour vivre dans des conditions modernes industrialisées.

Deuxièmement, étant donné que des préparations dérivées de divers vieux amis sont disponibles et testées dans le cadre d'essais cliniques pour des maladies liées à une dysrégulation immunitaire dans laquelle la dépression est fortement comorbide, il sera important de tester directement l'efficacité de ces composés chez des témoins en bonne santé et chez des personnes souffrant de syndrome dépressif.

Enfin, si l'on constate un effet antidépresseur des vieux amis, il sera intéressant d'examiner si leur administration améliore la dépression en diminuant les réponses inflammatoires au stress psychosocial et à d'autres formes de stress environnementals. Si les vieux amis transmettent ce type de tolérance émotionnelle et physiologique aux défis de la vie quotidienne, la question logique de santé publique de savoir si nous devons réexposer la population à des micro-organismes environnementaux bénins se posera.

3) Les nouvelles opportunités de traitement par le microbiote intestinal

Compte tenu des preuves émergentes du rôle du microbiote intestinal dans l'axe cerveau-intestin et du rôle central que peut jouer la flore intestinale dans les troubles dépressifs, il n'est pas surprenant que le microbiote intestinal soit maintenant ciblé comme une solution thérapeutique intéressante et innovante contre la dépression. En effet, comme nous l'avons vu, la capacité de nos bactéries commensales intestinales à moduler notre système immunitaire, à influencer les voies des neurotransmetteurs, à perturber l'axe hypothalamo-hypophysaire, à protéger notre barrière intestinale, ou encore à produire des métabolites bioactifs, fait que notre flore intestinale représente une nouvelle donnée à intégrer dans l'équation de la prise en charge de la dépression.

Nous allons donc voir comment nous pouvons moduler notre flore intestinale. Quels sont les résultats existants ? Et est-ce une perspective prometteuse de traitement ou pas ?

Mais avant de développer ces axes, commençons par faire l'historique du traitement antidépresseur et de l'utilisation de bactéries comme traitements.

3-1 La prise en charge de la dépression et l'évolution du probiotique vers le psychobiotique

Dans l'histoire de la prise en charge de la dépression, le premier antidépresseur découvert était un antibiotique, l'isoniazide. L'isoniazide était, à l'origine, un médicament antibiotique développé aux États-Unis dans les années 1950 pour traiter la tuberculose. Puis ses effets secondaires inattendus, l'euphorie, la psycho-stimulation, l'augmentation de l'appétit et l'amélioration du sommeil ont suscité un intérêt pour ce médicament en tant qu'antidépresseur potentiel.

Des essais cliniques ultérieurs ont confirmé l'efficacité de l'isoniazide en tant qu'antidépresseur, grâce à sa capacité d'inhiber la monoamine-oxydase et, par conséquent, d'augmenter les niveaux de noradrénaline, sérotonine et dopamine dans le cerveau. Alors, clin d'œil de l'histoire ou pas, il est en revanche sûr que, à l'époque, on ne considérait pas que l'action antimicrobienne de l'isoniazide puisse être responsable de son action antidépressive, ou du moins y contribuer. Plus d'un demi-siècle plus tard, à l'ère d'une nouvelle compréhension de l'axe microbiome-intestin-cerveau, nous pouvons raisonnablement penser que, si l'inhibition de la monoamine-oxydase a sans aucun doute contribué à l'action antidépressive de l'isoniazide, il est très plausible que son action antibiotique ait également joué un rôle dans le soulagement des symptômes dépressifs.

Ainsi est née "l'hypothèse de la dépression par la monoamine" qui s'est avérée fructueuse et a annoncé le développement des autres médicaments antidépresseurs, notamment les antidépresseurs tricycliques (TCA) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui agissent tous deux pour augmenter les niveaux de monoamines centrales. Depuis cette période et jusqu'à maintenant, il n'y a pas eu d'évolution en matière de prescription dans la gestion des troubles dépressifs. Les TCA, les ISRS et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ont connu une sur-prescription dans les années 1990, créant ainsi un problème de polymédication. (188)

En conséquence, depuis les années 2000, il a été constaté un intérêt croissant par les chercheurs et les médecins pour les stratégies thérapeutiques alternatives de la dépression et d'autres maladies mentales. On peut par exemple citer l'exercice physique qui a été utilisé

comme traitement de la dépression avec des résultats positifs, ou encore l'avènement d'une nouvelle génération de traitement, les probiotiques. (189)

Les probiotiques sont définis comme des "micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte". Ils ont été décrits pour la première fois il y a plus de cent ans dans les travaux d'Elie Metchnikoff, qui a noté les avantages pour la santé de la consommation de bactéries lactiques dans du lait fermenté en Bulgarie.

En 2001, l'OMS a publié un rapport indiquant les bénéfices des suppléments de probiotiques pour la santé, et en 2005 le premier article qui proposait l'utilisation de probiotiques comme traitement d'appoint pour la dépression a été publié.

À partir de 2005, la littérature scientifique n'a cessé de croître dans ce domaine avec un intérêt particulier pour le microbiote intestinal et l'axe cerveau-intestin.

C'est ainsi que cet élan de recherches a abouti en 2013 à la naissance du concept de psychobiotique par l'équipe de Timothy Dinan. Il se définit comme "un organisme vivant qui, lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, produit un effet bénéfique sur la santé des patients souffrant de maladies psychiatriques". Cette définition a ensuite été élargie pour inclure "toute influence exogène dont l'effet sur le cerveau est à médiation bactérienne" à la place d'"organisme vivant", nous verrons pourquoi un peu plus loin. Nous allons à présent nous intéresser à un échantillon des études qui ont permis l'avènement des psychobiotiques. (190)

3-2 Des preuves scientifiques valident les psychobiotiques

Il existe aujourd'hui un grand nombre d'études montrant les avantages des différentes souches de psychobiotiques dans l'amélioration de la dépression et des troubles anxieux. Une première vague d'études précliniques sur des animaux a confirmé le rôle que la science avait entrevue de certaines souches sur l'axe cerveau intestin.

Des animaux ont ainsi pu corriger leurs symptômes dépressifs par la prise de psychobiotiques. Nous allons aborder quelques-unes de ces études. Mais, tout d'abord, il est nécessaire de comprendre que chaque souche à un génome unique et ses propres capacités enzymatiques et de production, et qu'ainsi les avantages et les défauts d'une souche ne sont pas forcément les mêmes pour toutes. D'ailleurs, tous les probiotiques n'ont pas d'effets bénéfiques sur le

cerveau. Les souches de *Lactobacillus* et de Bifidobactéries sont fréquemment utilisées comme probiotiques, car elles ont des profils de sécurité bien définies, et ces deux genres ont généralement des effets bénéfiques sur la santé, mais les différences entre les souches sont primordiales pour déterminer leur efficacité.

- 3-2.1 Les études précliniques

Dans une première étude, il a été administré à des souris anxieuses et dépressives le *Lactobacillus plantarum* PS128. Cette souche a significativement réduit l'inflammation et le niveau de corticostérone plasmatique, mais a également augmenté les concentrations de dopamine et de sérotonine dans le cortex préfrontal et le striatum. Par conséquent, il a été relevé une amélioration des symptômes dépressifs de l'animal due à la souche psychobiotique. (191)

Une deuxième étude a eu des résultats semblables avec le *Lactobacillus helveticus* NS8 qui augmentait les niveaux de sérotonine, noradrénaline et BDNF dans l'hippocampe d'animaux malades. Ces corrections de neurotransmetteurs et de facteurs neurotrophiques ont réduit l'anxiété, la dépression et le dysfonctionnement cognitif des souris atteintes. (192)

Une troisième étude, et notre dernier exemple, concerne le *Bifidobacterium lungum* 1714, qui a permis de réduire les comportements de stress, d'anxiété et de dépression de souris atteintes de trouble dépressifs majeurs. (193)

Malgré des résultats précliniques prometteurs, les résultats des études sur l'homme sont plus modestes. Cependant, la base de preuves augmente de plus en plus et la recherche clinique sur les propriétés antidépressives des psychobiotiques est pleine d'espoir. En raison de la complexité des maladies humaines, seule une petite fraction des nouvelles thérapies progresse de l'évaluation préclinique aux essais cliniques réussis.

Les défis principaux des psychobiotiques sont : l'identification de leur taxonomie, l'établissement de leur sécurité, la possibilité de culture, l'exclusion des propriétés pathogènes, une définition claire de leur utilisation prévue, et une possibilité de mise en galénique. (194)

- 3-2.2 Les études cliniques

La première étude citée ici est un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, qui a examiné les effets d'un yaourt probiotique contenant des *Lactobacillus acidophilus* LA5 et *Bifidobacterium lactis* BB12 et de capsules probiotiques comprenant du *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *Lacto-bacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* et *Streptococcus thermophilus* sur des travailleurs en pétrochimie. Les bénéficiaires utilisant à la fois du yaourt probiotique et des capsules probiotiques ont montré une amélioration des paramètres de santé mentale d'après le questionnaire de l'échelle dépression-anxiété-stress. (195)

Une deuxième étude chez l'homme a révélé que deux nouvelles souches supplémentaires avaient la capacité de réduire l'anxiété et la dépression chez des sujets sains par rapport à des témoins, ce sont : *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175. De plus, ces deux entités bactériennes ont abaissé le niveau de cortisol libre urinaire chez les sujets testés. (196)

Comme troisième exemple, nous citons une étude qui a décrit des améliorations des scores de l'inventaire de dépression de Beck chez des adultes ayant un diagnostic de dépression majeure, après huit semaines de prises d'un polybiotique contenant le *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* et *Bifidobacterium bifidum*. Les patients ont également eu des réductions significatives des concentrations sériques d'insuline et de CRP, ainsi qu'une augmentation des niveaux de glutathion plasmatique, démontrant ainsi un effet bénéfique des probiotiques sur les paramètres métaboliques, immunitaires et antioxydants en plus de l'action antidépressive. (197)

Toutes les études n'ont pas eu le même succès, c'est notamment le cas d'un polybiotique contenant des espèces alternatives des genres *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum*, qui n'a pas trouvé de bénéfice en termes d'amélioration de l'humeur ou de modération des biomarqueurs inflammatoires ou autres, mettant ainsi en évidence le potentiel antidépresseur différent entre des espèces au sein du même genre bactérien (198). Il existe une quantité pléthorique d'études sur le sujet, mais tous ces tests varient entre eux et créent ainsi des biais. On peut par exemple citer des études qui analysent des souches

seules, d'autres utilisent des polybiotiques, certains font des tests sur patients sains ou patients dépressifs, avec des âges plus ou moins avancés, avec des durées de prise de psychobiotiques plus ou moins longues, et avec un traitement antidépresseur ou non en parallèle du probiotique. Il faut donc être rigoureux et attentif à de nombreux facteurs de confusions lors de l'analyse de cette immense littérature scientifique sur les psychobiotiques.

- 3-2.3 Les méta-analyses

Si l'on considère l'ensemble de ces données humaines, on peut être optimiste quant à l'avenir des psychobiotiques dans le traitement de la dépression, très probablement en tant que stratégie d'appoint aux côtés des thérapies pharmacologiques et psychologiques traditionnelles. Les preuves de hautes qualités les plus récentes suggèrent que les probiotiques peuvent produire des effets significatifs chez les individus présentant des symptômes dépressifs préexistants. Les effets chez les sujets sains ayant une humeur de base normale semblent plus limités, bien qu'il faille envisager l'utilisation de psychobiotiques comme stratégie de prévention de la dépression chez les personnes à haut risque.

Ces dernières conclusions sont issues des publications résumant les méta-analyses qui évaluent les études portant sur l'effet des probiotiques sur les symptômes dépressifs. En effet, très récemment, deux études qui reprennent et décomposent toutes les recherches et méta-analyses ultérieures sur ce sujet ont été publiées et concluent que les études interventionnelles avec des probiotiques ont montré un grand avantage par rapport au groupe de contrôle en termes de symptômes dépressifs. Cependant, ils réclament des études supplémentaires prenant en compte les facteurs de confusion vus précédemment, plus le régime alimentaire, afin de clarifier les relations entre le microbiote intestinal et la physiopathologie de la dépression. (199) (200)

3-3 Les différents moyens probiotique de moduler la flore intestinale

L'apport de souches bactériennes n'est pas la seule solution pour moduler la flore intestinale humaine. Nous allons voir qu'il existe d'autres influences bactériennes exogènes qui sont capables de corriger une dysbiose. En effet, face à des difficultés techniques et organiques que représentent la survie du probiotique dans l'acidité de l'estomac ou l'alcalinité des sels biliaires, mais encore l'incapacité des probiotiques à coloniser l'environnement à long

terme, les chercheurs se sont adaptés et ont trouvé d'autres solutions pour impacter le microbiote intestinal.

- 3-3.1 Les prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme un "substrat qui est sélectivement utilisé par les micro-organismes hôtes, ce qui leur confère un avantage pour la santé". Ils sont des glucides non digestibles fermentés de manière sélective par les bactéries dans le gros intestin et sont par conséquent utilisés pour cibler les bactéries hôtes bénéfiques en soutenant et en améliorant spécifiquement leur croissance.

Les prébiotiques comprennent des substances telles que l'inuline, les fructo-oligosaccharides, les galacto-oligosaccharides, l'amidon résistant et d'autres fibres alimentaires solubles, ils ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle (201). Les sources naturelles de prébiotiques comprennent les fruits et légumes tels que les poireaux, les asperges, et les bananes, ainsi que les céréales telles que l'avoine et le blé, des denrées alimentaires qui sont de plus en plus réduites dans les régimes alimentaires de type occidental. On trouve également des prébiotiques dans le lait humain. (202)

Les interventions avec des prébiotiques ont l'avantage de pouvoir potentiellement améliorer le statut microbien de l'intestin de manière plus globale, par opposition à l'utilisation de probiotiques monosouches ou multisouches.

Ces fibres ont fait l'objet de plusieurs études pour évaluer leurs influences sur l'axe cerveau-intestin. Ainsi les preuves du potentiel des prébiotiques à améliorer la santé psychologique s'accumulent. Une combinaison de fructo-oligosaccharides et de galacto-oligosaccharides a démontré des effets antidépresseurs significatifs chez des souris exposées à un stress chronique. (203)

Chez des humains volontaires et sains, un apport en galacto-oligosaccharide durant trois semaines a engendré la suppression de la réponse neuroendocrinienne au stress. (204)

Toutefois, toutes les études n'ont pas eu des résultats positifs dans l'axe intestin-cerveau et révèlent des difficultés à trouver des fibres prébiotiques adaptées au développement des

souches bénéfiques. En admettant que la composition du microbiote intestinal humain ciblé par la prise du prébiotique soit riche en bactéries favorables à la santé mentale.

- 3-3.3 Les synbiotiques

Les synbiotiques sont une combinaison de probiotiques et de prébiotiques. Cette association est mise en place pour améliorer la viabilité bactérienne probiotique par l'apport de fibres fermentescibles, tout en agissant comme un prébiotique seul. Un synbiotique comprenant du galacto-oligosaccharide et un probiotique à double souche a provoqué une réduction des scores de dépression et a eu un impact positif sur la signalisation du tryptophane dans les cas de troubles mentaux légers à modérés. (205)

- 3-3.4 Les postbiotiques

Les postbiotiques représentent des entités non viables, qui sont des métabolites de la fermentation bactérienne et comprennent des bioactifs tels que les acides gras à chaînes courtes. Ils fournissent une troisième solution d'action sur l'équilibre du microbiote intestinal et permettent un renforcement de l'action des bactéries intestinales. Les conséquences de l'interaction bactérienne avec l'hôte et les bioactifs qui en résultent, tels que les peptides intestinaux, sont aussi considérés comme des postbiotiques.

Des études précliniques sur animaux ont déjà confirmé les effets anxiolytiques supposés d'une combinaison d'acides gras à chaîne courte (206). Bien que les effets physiologiques et biochimiques des métabolites bactériens soit bien connus, il existe pour le moment peu d'études chez l'homme à propos de leur administration et de leurs effets sur le SNC. En revanche, la communauté scientifique s'intéresse de manière croissante aux postbiotiques et dans plusieurs domaines tels que l'infectiologie, la nutrition, l'immunologie et la cancérologie. Ainsi, la littérature scientifique à ce sujet gonfle de jour en jour et est prometteuse d'un bel avenir pour les postbiotiques. (207)

- 3-3.5 Les paraprobiotiques

Les paraprobiotiques sont des probiotiques non viables, par exemple des probiotiques tués par la chaleur. Dans la mesure où ils contiennent des composants structurels qui peuvent exercer une activité chez l'hôte, ils peuvent être raccordés à la catégorie des postbiotiques.
Il existe aujourd'hui des études chez l'homme concernant l'influence de la prise de paraprobiotiques sur l'axe cerveau-intestin.

Par exemple, une étude a analysé la prise pendant douze semaines d'un paraprobiotique lavé et tué par la chaleur chez des étudiants en médecine. À la fin de l'étude, le stress mesuré chez les étudiants lors des examens a été diminué, et une amélioration des scores d'anxiété, du taux basal de cortisol, et des mesures du sommeil a également été relevée. (208)

Il est intéressant de développer les paraprobiotiques par rapport aux probiotiques, parce qu'ils ont une meilleure durée de conservation, et idem pour leur profil de sécurité. Cependant, toutes les souches probiotiques ne seront pas efficaces en tant que préparations tuées par la chaleur, comme l'a observé une étude d'intervention sur une souche de *L. plantarum* pour améliorer les comportements anxiogènes chez les souris. (209)

Au stade préclinique, des résultats très intéressants et encourageants ont été obtenus dans la dépression. En effet, plusieurs probiotiques tués par la chaleur ont décrit des effets antidépresseurs et anxiolytiques, par exemple le *Lactobacillus paracasei* PS23 tué par la chaleur a déclaré des avantages dans un phénotype dépressif induit par la corticostérone, en raison de la réduction des niveaux de dopamine dans l'hippocampe et le cortex préfrontal.

- 3-3.6 La transplantation de microbiote fécal

Une autre manière de modifier la flore intestinale est la transplantation de microbiote fécal (FMT). C'est un processus qui consiste à transférer les matières fécales d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur, en vue de rééquilibrer la flore intestinale altérée de ce dernier. Pour le moment, la majorité des preuves de l'utilisation thérapeutique de la FMT chez l'homme a été obtenue dans le traitement de l'infection réfractaire à *Clostridium difficile*, dans le syndrome de l'intestin irritable, et dans le syndrome métabolique. (211)

Pour ce qui est de la FMT dans la dépression, aujourd'hui les essais en sont au stade préclinique sur des animaux. On peut mentionner une étude qui a fait une transplantation de flore intestinale de patients atteints de dépression à des rats dépourvus de microbiote, et cela a entraîné chez les rongeurs receveurs le développement d'un phénotype dépressif, tant sur le plan comportemental que biochimique (212). Un tel résultat soutient fortement le rôle étiologique du microbiome intestinal dans les maladies dépressives et a suscité un intérêt pour le rôle de la FMT en tant qu'intervention thérapeutique dans les troubles psychiatriques.

Cet espoir s'est confirmé grâce à une étude sur le traitement de l'intestin irritable par une FMT, où les résultats ont révélé de manière inattendue une amélioration significative de l'humeur accompagnée d'une augmentation de la diversité de la flore intestinale chez les patients dont les scores de dépression étaient les plus élevés au départ.

Ces résultats suggèrent que la FMT puisse un jour être un traitement de la dépression (213). Il n'y a eu à ce jour qu'une seule étude clinique humaine sur la FMT dans une population neuropsychiatrique. Elle s'est intéressée à des enfants présentant un trouble autistique, et il a été relevé après la transplantation une augmentation de la diversité bactérienne globale et des améliorations significatives des symptômes comportementaux gastro-intestinaux et autistiques. (214)

Le recours à la transplantation de microbiote fécal dans la dépression n'en est qu'à ses balbutiements, mais c'est sans aucun doute une solution qui offrira de nouvelles possibilités thérapeutiques intéressantes.

- 3-3.7 Le régime alimentaire

La dernière méthode pour modifier le microbiote intestinal est le contrôle de notre régime alimentaire.

- 3-3.7.1 Les aliments fermentés

Les aliments fermentés représentent le premier volet de notre alimentation, auquel nous allons nous intéresser.

Les aliments fermentés font depuis longtemps partie de l'alimentation des cultures traditionnelles, c'est d'ailleurs ainsi que les probiotiques ont été décrits à l'origine par Elie

Metchnikoff. Les aliments fermentés contiennent une source importante de probiotiques, de paraprobiotiques, de prébiotiques, et de métabolites bioactifs bactériens tel que des vitamines, des AGCC, des bactériocines, des immunopotentialisateurs, et des neurotransmetteurs comme le GABA (215). Les aliments fermentés sont prometteurs en tant qu'intervention alimentaire en raison de leur potentiel théorique à modifier le microbiote intestinal et à améliorer l'intégrité de la barrière intestinale. Cependant, la littérature relative à l'utilisation des aliments fermentés pour le traitement ou la prévention de la dépression est peu abondante, hétérogène et présente des limites importantes.

Une étude a tout de même démontré des effets positifs de la consommation de lait fermenté contenant le *Lactobacille casei Shirota* sur le stress, avec une réelle intervention de cette souche dans l'axe intestin-cerveau au niveau de l'axe HPA et du nerf vague. (216)

Les aliments fermentés ont un potentiel important en tant que stratégie de traitement de la dépression ou de l'anxiété, mais des recherches supplémentaires dans ce domaine sont grandement nécessaires pour en établir la sécurité d'utilisation, des dosages précis, et des limites de consommations.

- 3-3.7.2 Le régime méditerranéen

Le régime méditerranéen constitue le deuxième volet de notre alimentation capable de moduler notre flore intestinale. Ce régime est "originaire du pourtour méditerranéen, il se caractérise par une consommation élevée d'aliments d'origine végétale (fruits, légumes, noix et céréales) et d'huile d'olive ; une consommation modérée de poisson et de volaille ; et une faible consommation de produits laitiers, de viande rouge, de viandes transformées et de sucreries". (217)

De nombreuses publications scientifiques relient l'adhésion au régime alimentaire méditerranéen ainsi qu'une consommation réduite de produits alimentaires tels que les viandes transformées et les acides gras trans avec une protection contre la dépression. Ainsi le potentiel de réduction significative de l'incidence de la dépression par des interventions alimentaires à grande échelle est largement reconnu et a abouti à la création d'une nouvelle discipline, la psychiatrie nutritionnelle.

De nombreuses méta-analyses, études transversales et études interventionnelles ont révélé que ce régime diminue le risque de dépression dans la population et entraîne une amélioration des scores de dépression chez des patients dépressifs. (218) (219)

Les mécanismes par lesquels le régime méditerranéen diminue l'incidence de la dépression ne sont pas entièrement élucidés, mais ce régime étant riche en psychobiotique, et surtout en prébiotique, il est fort probable que le microbiote intestinal y participe. La combinaison d'un tel régime complété par des éléments tels que des aliments fermentés et des postbiotiques pourrait conduire à un régime avec une signalisation particulièrement avantageuse dans la physiopathologie de la dépression. Il est clair qu'il existe un intérêt croissant pour exploiter les avantages d'une alimentation saine dans les populations psychiatriques.

Conclusion

L'objectif de cette thèse était double. Son premier rôle était de réactualiser la vision traditionnelle de la dépression et de montrer la complexité et la diversité étiologique de cette pathologie. Sa deuxième finalité était de déterminer la place du microbiote intestinal dans la dépression, voire d'étudier le potentiel de développement de nouveaux traitements bactériens contre la dépression.

Cette volonté s'est tout d'abord construite autour du constat de l'augmentation du taux mondial de dépression et de l'inefficacité des systèmes de santé à enrayer cette croissance. En effet, l'hypothèse historique de l'affaiblissement du système monoaminergique dans le SNC paraît à bout de souffle, et l'efficacité moindre des traitements existants n'apporte aucun signe d'espoir dans cette voie.

La seconde source de motivation a été plus personnelle, le microbiote intestinal est un domaine qui me passionne, le principe d'entraide entre l'homme et les micro-organismes avec lesquels nous avons coévolué m'intéresse particulièrement. Sans cette symbiose, notre organisme ne serait pas viable seul, l'évolution a confié au génome bactérien des fonctions que l'homme ne code pas. Par conséquent, réaliser qu'une perturbation du microbiote intestinal et la dépression puissent être liés a de suite éveillé ma curiosité, puis cette attention s'est transformée en volonté et en excitation pour essayer de démontrer ce lien et l'expliquer.

Après la rédaction de cette thèse, trois nouvelles données sont à intégrer dans la dépression. Tout d'abord, il faut dorénavant attribuer une place centrale à l'axe intestin-cerveau dans la dépression. Une dysrégulation de celui-ci va perturber des dizaines de voies métaboliques bactériennes et humaines qui participent à l'homéostasie centrale. On pense entre autres au métabolisme du tryptophane, au métabolisme des acides gras à chaînes courtes, et à la production des neuropeptides et des hormones intestinales.

Il faut également admettre de manière définitive que le microbiote intestinal représente un élément indispensable de la survie de notre organisme. En effet, il est au cœur de notre axe intestin-cerveau et couvre de multiples fonctions essentielles à la santé du SNC. Il est un des gardiens de la perméabilité intestinale, il participe à la régulation du SNC *via* le nerf vague, il inhibe le développement intestinal de germes pathogènes, il éduque et il stimule

notre système immunitaire et il participe à la neurogenèse. Une dysbiose intestinale constitue donc une des voies d'entrées dans le trouble dépressif.

Enfin, les perturbations de l'axe intestin-cerveau, la dysbiose intestinale et la dépression, ont un facteur commun, l'inflammation. Cela a été prouvé, l'inflammation locale puis systémique et en suivant la neuroinflammation provoquent des symptômes dépressifs par leurs actions directes sur les cellules du SNC. Les foyers inflammatoires sont multiples, on peut par exemple citer : l'inflammation intestinale due au LPS, la résistance des récepteurs aux glucocorticoïdes, l'inflammation oxydative et nitrosative, et l'activation de l'inflammasomme.

Ces dernières années, la recherche scientifique sur le microbiote intestinal et la dépression a explosé, en peu de temps une grande quantité de connaissances a été découverte. Ces études ont révolutionné notre compréhension des mécanismes bactériens qui sous-tendent les troubles dépressifs.

Des notions restent tout de même à affiner afin de maîtriser en détail la microbiologie des troubles du SNC et d'effacer certaines interrogations. Il faut par exemple comprendre les différences de composition de flore intestinale en fonction du sexe, il faut élucider la mécanique d'action du nerf vague, il faut mieux cibler la composition microbienne intestinale par des approches métagénomiques et multiomiques, et élargir notre savoir jusqu'aux champs des viromes, des bactériophages et de la flore fongique. Une meilleure compréhension de l'influence du microbiote lors du développement du cerveau est aussi nécessaire pour améliorer la prévention et le diagnostic de la dépression et des autres troubles psychiatriques.

Pour le développement des nouveaux traitements d'origine bactérienne de la dépression, les psychobiotiques, il est encore tôt, mais les résultats sont encourageants. Il est nécessaire de continuer les études et d'être plus rigoureux sur les critères de sélection des participants et sur le contrôle de leur alimentation et des autres traitements qu'ils prennent, puisque les deux modifient la flore intestinale. Il faut plus d'études interventionnelles utilisant des probiotiques et des prébiotiques et poursuivre aussi les expérimentations de transplantation de flore fécale dans la dépression. Le niveau de preuve doit encore augmenter, et l'identification de meilleures souches probiotiques candidates doit continuer.

Les probiotiques sont la génération d'avenir des traitements pour la dépression et d'autres pathologies ; leur profil de sécurité et leur potentiel thérapeutique sont une grande source d'espoir.

Références bibliographiques

1. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. Adv Exp Med Biol 2014;817:373–403.

2. Mertz H (2002) Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. Gut 51(Suppl 1):I 29–i33

3. Kunze WA et al (2009) Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. J Cell Mol Med 13(8B): 2261–2270

4. Parfrey LW, Knight R (2012) Spatial and temporal variability of the human microbiota. Clin Microbiol Infect 18(Suppl 4):8–11

5. Diamond B et al (2011) It takes guts to grow a brain: increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood. Bioessays 33(8):588–591

6. Bercik P et al (2011) The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil 23(12):1132–1139

7. Lyte M et al (2006) Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia Citrobacter rodentium. Physiol Behav 89(3):350–357

8. Wall, R., Cryan, J. F., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Dinan, T. G., & Stanton, C. (2014). Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *817*, 221–239. doi:10.1007/978-1- 4939-0897-4_10

9. Schousboe A, Waagepetersen HS (2007) GABA: homeostatic and pharmacological aspects. In: Tepper JM, Abercrombie ED, Bolam JP (eds) Gaba and the basal ganglia: from molecules to systems. Elsevier Science, Amsterdam, pp 9–19

10. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry 18:666–673

11. Clarke G et al (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry 18(6):666–673

12. Zogul F (2011) Effects of specific lactic acid bacteria species on biogenic amine production by foodborne pathogens. Int J Food Sci Technol 46(3):478–484

13. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K (2012) Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 303(11):G1288–G1295

14. Horiuchi Y, Kimura R, Kato N, Fujii T, Seki M, Endo T, Kato T, Kawashima K (2003) Evolutional study on acetylcholine expression. Life Sci 72:1745–1756

15. Thomas CA, Hong T, van Pijkeren JP, Hemarajata P, Trinh DV, Hu W, Britton RA, Kalkum M, Versalovic J (2012) Histamine derived from probiotic Lactobacillus reuteri suppress TNF via modulation of PKA and ERK signalling. PLoS One 7(2):e31951

16. Kovatcheva-Datchary P, Zoetendal EG, Venema K, de Vos WM, Smidt H (2009) Review: tools for the tract: understanding the functionality of the gastrointestinal tract. Therap Adv Gastroenterol 2:s9–s22

17. Topping DL, Clifton PM (2001) Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. Physiol Rev 81(3):1031–1064

18. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, Muir AI, Wigglesworth MJ, Kinghorn I, Fraser NJ, Pike NB, Strum JC, Steplewski KM, Murdock PR, Holder JC, Marshall FH, Szekeres PG, Wilson S, Ignar DM, Foord SM, Wise A, Dowell SJ (2003) The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. J Biol Chem 278:11312–11319

19. Wall R, Marques TM, O'Sullivan O, Ross RP, Shanahan F, Quigley EM, Dinan TG, Kiely B, Fitzgerald GF, Cotter PD, Fouhy F, Stanton C (2012) Contrasting effects of Bifidobacterium breve NCIMB 702258 and Bifidobacterium breve DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. Am J Clin Nutr 95(5):1278–1287

20. Semova I, Carten JD, Stombaugh J, Mackey LC, Knight R, Farber SA, Rawls JF (2012) Microbiota regulate intestinal absorption and metabolism of fatty acids in the zebrafish. Cell Host Microbe 12:277–288

21.Dimitrijević M, Stanojević S (2013) The intriguing mission of neuropeptide Y in the immune system. Amino Acids 45(1):41–53

22. Hassani H, Lucas G, Rozell B, Ernfors P (2005) Attenuation of acute experimental colitis by preventing NPY Y1 receptor signaling. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 288(3): G550–G556

23. Wheway J, Herzog H, Mackay F (2007) NPY and receptors in immune and inflammatory diseases. Curr Top Med Chem 7(17):1743–1752

24. O'Mahony SM, et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behav Brain Res (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027

25. Le Floc'h N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. Amino Acids 2011;41:1195–205.

26. 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 2013;18:666–73.

27. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:3047–52.

28. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. J Psychiatric Res 2008;43:164–74.

29. 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 sero- tonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry 2013;18:666–73.

30. Valladares R, Bojilova L, Potts AH, Cameron E, Gardner C, Lorca G, et al. Lactobacillus johnsonii inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats. FASEB J: Off Publ Federation Am Soc Exp Biol 2013;27:1711–20.

31. Freewan M, Rees MD, Plaza TS, Glaros E, Lim YJ, Wang XS, et al. Human indoleamine 2,3-dioxygenase is a catalyst of physiological heme peroxidase reactions: implications for the inhibition of dioxygenase activity by hydrogen peroxide. J Biol Chem 2013;288:1548–67.

32. Heijtz, R.D., et al., Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(7): p. 3047-52.

33. Malmevik, J., et al., Distinct cognitive effects and underlying transcriptome changes upon inhibition of individual miRNAs in hippocampal neurons. Sci Rep, 2016. 6: p. 19879.

34. Li G, Young KD. Indole production by the tryptophanase TnaA in Escherichia coli is determined by the amount of exogenous tryptophan. Microbiology 2013;159:402–10

35. Hsiao EY. Immune dysregulation in autism spectrum disorder. Int Rev Neu- robiol 2013;113:269–302

36. Lambrecht M, Okon Y, Vande Broek A, Vanderleyden J. Indole-3-acetic acid: a reciprocal signalling molecule in bacteria-plant interactions. Trends Micro- biol 2000;8:298–300.

37. Yanofsky C. RNA-based regulation of genes of tryptophan synthesis and degradation, in bacteria. Rna 2007;13:1141–54.

38. Alonso C, Vicario M, Pigrau M, Lobo B, Santos J. Intestinal barrier function and the brain-gut axis. In: microbial endocrin-ology: the microbiota-gut-brain axis in health and disease. New York: Springer; 2014. pp. 73–113

39. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW (2012) Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. Am J Pathol 180(2):626–635

40. Toumi R, Abdelouhab K, Rafa H, Soufli I, Raissi-Kerboua D, Djeraba Z, Touil-Boukoffa C (2013) Beneficial role of the probiotic mixture Ultrabiotique on maintaining the integrity of intestinal mucosal barrier in DSS-induced experimental colitis. Immunopharmacol Immunotoxicol 35(3):403–409

41. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, Bruewer M (2009) Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296(5):G1140–G1149

42. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, Houdeau E, Fioramonti J, Bueno L, Theodorou V (2012) Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. Psychoneuroendocrinology 37(11):1885–1895

43. Garcia-Lafuente, A., Antolin, M., Guarner, F., Crespo, E., and Malagelada, J. R. (2001). Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat. Gut 48, 503–507.

44. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G and Hyland NP (2015) Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. Front. Cell. Neurosci. 9:392. doi: 10.3389/fncel.2015.00392

45. De La Garza 2nd, R., Asnis, G.M., Fabrizio, K.R., Pedrosa, E., 2005. Acute diclofenac treatment attenuates lipopolysaccharide-induced alterations to basic reward behavior and HPA axis activation in rats. Psychopharmacology 179 (2), 356–365.

46. Engeland, C.G., Kavaliers, M., Ossenkopp, K.P., 2003. Sex differences in the effects of muramyl dipeptide and lipopolysaccharide on locomotor activity and the development of behavioral tolerance in rats. Pharmacology Bio- chemistry and Behavior 74 (2), 433–447.

47. Maes M, Kubera M, Leunis JC, et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. J Affect Disord 2012; 141:55 – 62.

48. Grab, D.J., Chakravorty, S.J., van der Heyde, H., Stins, M.F., 2011. How can microbial interactions with the blood–brain barrier modulate astroglial and neuronal function? Cellular Microbiology 13 (10), 1470–1478.

49. Sturgeon C, Fasano A, Zonulin FA. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016;4:e1251384

50. Stevens, B.R., Goel, R., Seungbum, K., Richards, E.M., Holbert, R.C., Pepine, C.J., Raizada, M.K., 2018. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. Gut 67, 1555–1557. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314759

51. Ohlsson, L., Gustafsson, A., Lavant, E., Suneson, K., Brundin, L., Westrin, Å., Ljunggren, L., Lindqvist, D., 2019. Leaky gut biomarkers in depression and suicidal behavior. Acta Psychiatr. Scand. 139, 185–193. https://doi.org/10.1111/acps.12978

52. HUNT PW, SINCLAIR E, RODRIGUEZ B, et al. Gut epithelial barrier dysfunction and innate immune activation predict mortality in treated HIV infection. J Infect Dis. 2014 Oct 15;210:1228-38.

53. Kéri, S., et al. Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behav- ioral

therapy in major depressive disorder. Brain Behav. Immun. (2014), http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.020

54. Hiles, S.A., Baker, A.L., de Malmanche, T., Attia, J., 2012. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. Psychol. Med. 42, 2015–2026.

55. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. Adv Exp Med Biol 2014;817:177–94.

56. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35(3):722–9.

57. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. Biol Psychiatry 2001;49:391–404.

58. Carvalho LA, Juruena MF, Papadopoulos AS, Poon L, Kerwin R, Cleare AJ, et al. Clomipramine in vitro reduces glucocorticoid receptor function in healthy subjects but not in patients with major depression. Neuropsychopharmacology. 2008;33 (13):3182–9 Dec.)

59. J. Kiecolt-glaser, H. Derry, and C. Fagundes, Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat, American Journal of Psychiatry, vol.172, issue.11, pp.1075-91, 2015.

60. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. Am J Psychiatry 2004;161(11):1957–66

61. Czeh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2007;257:250–60

62. Maes M, Yirmyia R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. Metab Brain Dis 2009;24:27–53.

63. Müller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF. Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. Eur J NeuroSci 2001;14(10):1603–12.

64. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol 558:263–275.

65. Shanks N, Windle RJ, Perks PA, Harbuz MS, Jessop DS, Ingram CD & Lightman S (2000). Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 5645–5650

66. Wang X, Wang BR, Zhang XJ, Xu Z, Ding YQ & Ju G (2002). Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats. *World J Gastroenterol* **8**, 540–545

67. Levone BR, Cryan JF, O'Leary OF. 2015. Role of adult hippocampal neurogenesis in stress resilience. *Neuro- biol. Stress* 1:147–55

68. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. 2000. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 20:9104–10

69. Bercik, P., and Collins, S.M. (2014). The effects of inflammation, infection and antibiotics on the microbiota-gut-brain axis. Adv. Exp. Med. Biol. *817*, 279–289

70. Morgun, A., Dzutsev, A., Dong, X., Greer, R.L., Sexton, D.J., Ravel, J., Schus- ter, M., Hsiao, W., Matzinger, P., and Shulzhenko, N. (2015). Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. Gut *64*, 1732–1743

71. PereiraJ,ReaK,NolanY,O'LearyO,DinanT,CryanJ.Depression's unholy trinity: dysregulated stress, immunity, and the microbiome. Annu Rev Psychol 2019;Sep 30 [Epub ahead of print].

72. Mo¨ hle et al., Ly6C^{hi} Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis, Cell Reports (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074

73. Ebere S. Ogbonnaya, Gerard Clarke, Fergus Shanahan, Timothy G. Dinan, John F. Cryan, Olivia F. O'Leary, Adult Hippocampal Neurogenesis is Regulated by the Microbiome, Biological Psychiatry, http://dx. doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023

74. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. J Psychiatry Neurosci 2009;34:4-20.

75. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008;9:46–56.

76. Raison CL, Capuron L, Miller AH: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. Trends Immunol 2006; 27:24–31

77. Amodio, P., De Toni, E.N., Cavalletto, L., Mapelli, D., Bernardinello, E., Del Piccolo, F., Bergamelli, C., Costanzo, R., Bergamaschi, F., Poma, S.Z., Chemello, L., Gatta, A., Perini, G., 2005. Mood, cognition and EEG changes during interferon alpha (alpha-IFN) treatment for chronic hepatitis C. J. Affect. Disord. 84 (1), 93–98.

78. Howren MB, Lamkin DM, Suls J: Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med 2009; 71:171–186

79. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al: A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry 2010; 67:446–457 Liu

80. Y, Ho RC, Mak A: Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-a), and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. J Affect Disord 2012; 139:230–239

81. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL: CRP, IL-6, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Affect Disord 2013; 150:736–744

82. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, et al: Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis. Biol Psychiatry 2012; 71:15–21

83. KhandakerGM, PearsonRM, ZammitS, etal: Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. JAMA Psychiatry 2014; 71:1121–1128

84. KimJW ,SzigethyEM ,MelhemNM ,etal: Inflammatory markers and the pathogenesis of pediatric depression and suicide: a systematic review of the literature. J Clin Psychiatry 2014; 75:1242–1253

85. Christian LM, Franco A, Iams JD, Sheridan J, Glaser R. Depressive symptoms are associated with elevated serum proinflammatory cytokines among pregnant women. Brain Behav Immun 2009;23(6):750–4.

86. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. Mol Psychiatry 2008;13:717–28.

87. Anisman H, Kokkinidis L, Merali Z (2002) Further evidence for the depressive effects of cytokines: anhedonia and neurochemical changes. Brain Beh. Immun. 16(5):544–556 Review

88. Kenis G, Maes M (2002) Effects of antidepressants on the production of cytokines. Int. J. Neuropsychopharmacol. 5(4):401–412 Review.

89. M. Maes, R. Yirmyia, J. Noraberg, S. Brene, J. Hibbeln, G. Perini, M. Kubera, P. Bob, B. Lerer, and M. Maj, "The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression," *Metabolic Brain Disease*, vol. 24. pp. 27–53, 2009.

90. Morris, G., Reiche, E. M. V., Murru, A., Carvalho, A. F., Maes, M., Berk, M., et al. (2018). Multiple immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways explain the frequent presence of depression in multiple sclerosis. *Mol. Neurobiol.* 55, 6282–6306. doi: 10.1007/s12035-017-0843-5

91. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: Markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. J Affect Disord 2010a Jan 16. [Electronic publication ahead of print]

92. Kim YK, Paik JW, Lee SW, Yoon D, Han C, Lee BH. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30(6):1091–6.

93. Suzuki E, Yoshida Y, Shibuya A, Miyaoka H. Nitric oxide involvement in depression during interferon-alpha therapy. Int J Neuropsychopharmacol 2003;6(4):415–9.

94. Lurie DI. An integrative approach to neuroinflammation in psychiatric disorders and neuropathic pain. *J Exp Neurosci.* (2018) 12:1179069518793639. doi: 10.1177/1179069518793639

95. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. Redox Rep 2003;8(6):365–70.

96. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Gałecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. Hum Psychopharmacol 2009a;24:277–86.

97. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35(3):676–92.

98. Guo JY, Li CY, Ruan YP, Sun M, Qi XL, Zhao BS, et al. Chronic treatment with celecoxib reverses chronic unpredictable stress-induced depressive-like behavior via reducing cyclooxygenase-2 expression in rat brain. Eur J Pharmacol 2009;612:54–60.

99. Bilici M, Efe H, Köroğglu MA, Uydu HA, Bekaroğglu M, Değger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. J Affect Disord 2001;64(1):43–51.

100. Qian HR, Yang Y. Neuron differentiation and neuritogenesis stimulated by N-acetylcysteine (NAC). Acta Pharmacol Sin 2009;30(7):907–12.) (Swek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kućcma M, Zieba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. J Affect Disord 2009;118(1–3):187–95.

101. Miller A, Raison C (2015). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. Nat Rev Immunol 16: 22-34.

102. Kovács D, Eszlari N, Petschner P, Pap D, Vas S, Kovács P et al (2016a). Effects of IL1B single nucleotide polymorphisms on depressive and anxiety symptoms are determined by severity and type of life stress. Brain, Behavior, and Immunity doi:10.1016/j.bbi.2016.02.012.

103. Kitano H, Oda K, Kimura T, Matsuoka Y, Csete M, Doyle J et al (2004). Metabolic Syndrome and Robustness Tradeoffs. Diabetes 53: S6-S15

104. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: Depression fans the flames and feasts on the heat. Am J Psychiatry 2015;172:1075–91.

105. Lee E, Cho HJ, Olmstead R, Levin MJ, Oxman MN, Irwin MR. 2013. Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults. Sleep 36:1685–91

106. Irwin MR: Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. Annu Rev Psychol 2015; 66:143–172

107. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS: Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinology 1993, 133:2523–2530.

108. Johnson JD, O'Connor KA, Deak T, et al: Prior stressor exposure sensitizes LPS-induced cytokine production. Brain Behav Immun 2002; 16:461–476) (Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS: Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocrinology 1993, 133:2523–2530.

109. Anisman H, Merali Z, Poulter MO, et al: Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. Curr Pharm Des 2005; 11:963–972

110. Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J, Maes M: In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011, 35:744–759.

111. Berk et al.: So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from. BMC Medicine2013 11:200.

112. Emeny R, Lacruz M-E, Baumert J, Zierer A, von Eisenhart Rothe A, Autenrieth C, Herder C, Koenig W, Thorand B, Ladwig K-H: Job strain associated CRP is mediated by leisure time physical activity: results from the MONICA/ KORA study. Brain Behav Immun 2012, 26:1077–1084.

113. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R: Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study.Proc Natl Acad Sci USA 2007, 104:1319–1324

114. Kiecolt-Glaser J, Gouin J, Weng N, Malarkey W, Beversdorf D, Glasert R: Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation. Psychosom Med 2011, 73:16–22.

115. Miller GE, Cole SW: Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. Biol Psychiatry 2012, 72:34–40.

116. Gouin JP, Glaser R, Malarkey WB, et al: Childhood abuse and inflammatory responses to daily stressors. Ann Behav Med 2012; 44: 287–292

117. (Heim C, Newport DJ, Mletzko T, et al: The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. Psychoneuroendocrinology 2008; 33:693–710

118. Songtachalert, T., Roomruangwong, C., Carvalho, A. F., Bourin, M., & Maes, M. (2018). Anxiety disorders: Sex differences in serotonin and tryptophan metabolism. Current Topics in Medicinal Chemistry, 18(19), 1704–1715.

119. Maeng, L. Y., & Milad, M. R. (2015). Sex differences in anxiety disor- ders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. Hormones and Behavior, 76, 106–117.

120. Hanamsagar, R., & Bilbo, S. D. (2016). Sex differences in neurodevel- opmental and neurodegenerative disorders: Focus on microglial function and neuroinflammation during development. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 160, 127–133.

121. Hanamsagar, R., Alter, M. D., Block, C. S., Sullivan, H., Bolton, J. L., & Bilbo, S. D. (2017). Generation of a microglial developmental index in mice and in humans reveals a sex difference in maturation and immune reactivity. Glia, 65(9), 1504–1520. https://doi.org/10.1002/ glia.23176

122. Dominianni, C., Sinha, R., Goedert, J. J., Pei, Z., Yang, L., Hayes, R. B., & Ahn, J. (2015). Sex, body mass index, and dietary fiber intake influ- ence the human gut microbiome. PLoS ONE, 10(4), e0124599. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0124599

123. Mayor, E. (2015). Gender roles and traits in stress and health. Frontiers in Psychology, 6, 779. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00779

124. Bekhbat, M., & Neigh, G. N. (2018). Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: Focus on depression and anxiety. Brain, Behavior, and Immunity, 67, 1–12. https://doi.org/10.1016/j. bbi.2017.02.006) (Moieni, M., & Eisenberger, N. I. (2018). Effects of inflammation on social processes and implications for health. Annals of the New York Academy of Sciences, 1428(1), 5–13. https://doi.org/10.1111/nyas.13864

125. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB: Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. Am J Clin Nutr 2004, 80:1029–1035.

126. Parikh S, Pollock NK, Bhagatwala J, Guo DH, Gutin B, Zhu H, Dong Y: Adolescent fiber consumption is associated with visceral fat and inflammatory markers. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97:E1451–1457.

127. Levitan EB, Cook NR, Stampfer MJ, Ridker PM, Rexrode KM, Buring JE, Manson JE, Liu S: Dietary glycemic index, dietary glycemic load, blood lipids, and C-reactive protein. Metabolism 2008, 57:437–443.

128. Hibbeln JR (2002) Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. J. Affect. Disord. 69(1–3):15–29

129. Song C, Li X, Kang Z, Kadotomi Y (2007) Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate attenuates IL- 1beta-induced changes in dopamine and metabolites in the shell of the nucleus accumbens: involved with PLA2 activity and corticosterone secretion. Neuropsychopharmacol. 32(3):736–74

130. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF : Systemic effects of smoking. Chest 2007, 131 :1557–1566.

131. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF : Systemic effects of smoking. Chest 2007, 131 :1557–1566.

132. Jacka FN, Pasco JA, Williams LJ, Leslie ER, Dodd S, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M: Lower levels of physical activity in childhood associated with adult depression. J Sci Med Sport 2010, 14:222–226

133. Giridharan, V.V. Réus, G.Z. Selvaraj, S. Scaini, G. Barichello, T. & Quevedo, J. (2019) Maternal deprivation increases microglial activation and neuroinflammatory markers in the prefrontal cortex and hippocampus of infant rats. J. Psychiatr. Res., 115, 13-20.

134. Carlessi, A. S., Borba, L. A., Zugno, A. I., Quevedo, J., and Reus, G. Z. (2019). Gut microbiota-brain axis in depression: the role of neuroinflammation. *Eur. J. Neurosci.* doi: 10.1111/ejn.14631 [Epub ahead of print].

135. Thion, M. S., Low, D., Silvin, A., Chen, J., Grisel, P., Schulte-Schrepping, J., ... Garel, S. (2018). Microbiome influences prenatal and adult microg- lia in a sex-specific manner. Cell,

172(3), 500–516.e516. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042

136. Parrott, J. M., Redus, L., Santana-Coelho, D., Morales, J., Gao, X., & O'Connor, J. C. (2016). Neurotoxic kynurenine metabolism is in- creased in the dorsal hippocampus and drives distinct depressive behaviors during inflammation. Translational Psychiatry, 6(10), e918. https://doi.org/10.1038/tp.2016.200

137. Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. Nature Reviews Immunology, 16(1), 22–34. https://doi.org/10.1038/ nri.2015.5

138. Eyre H, Baune BT: Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. Psychoneuroendocrinology 2012; 37:1397–1416

139. Stetler C, Miller GE: Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. Psychosom Med 2011; 73:114–126

140. Köhler, O. Krogh, J. Mors, O. & Benros, M.E. (2016) Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. Curr. Neuropharmacol., 14, 732-742.

141. Les inflammasomes - Plates-formes de l'immunité innée. Yvan Jamilloux and Thomas Henry. Med Sci (Paris), 29 11 (2013) 975-984

142. Zhang, W.Y. Guo, Y.J. Han, W.X. Yang, M.Q. Wen, L.P. Wang, K.Y. & Jiang, P. (2019) Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress. Int. Immunopharmacol., 67, 138-144.

143. Kaufmann, F.N. Costa, A.P. Ghisleni, G. Diaz, A.P. Rodrigues, A.L.S. Peluffo, H. & Kaster, M.P. (2017) NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. Brain. Behav. Immun., 64, 367-383.

144. Design of a Novel Synbiotic Formulation to Optimize Gut-derived Phenolic Acid Mediated Gut-brain Axis Signals for the Treatment of Stress- induced Depression and Anxiety (OR23-03-19). Curr. Devel. in Nutr., 3 (Suppl 1), nzz040.OR23-03-19.

145. Swann JR, Garcia-Perez I, Braniste V, Wilson ID, Sidaway JE, Nicholson JK, Pettersson S, and Holmes E (2017). Application of1H NMR spectroscopy to the metabolic phenotyping of rodent brain extracts: A metabonomic study of gut microbial influence on host brain metabolism. J Pharm Biomed Anal 143: 141–146. doi: 10.1016/j.jpba.2017.05.040

146. Karnib N, El-Ghandour R, El Hayek L, Nasrallah P, Khalifeh M, Barmo N, Jabre V, Ibrahim P, Bilen M, Stephan JS, Holson EB, Ratan RR, and Sleiman SF (2019). Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. Neuropsychopharmacology 44(6):1152-1162. doi: 10.1038/s41386-019-0313-z

147. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, De los Reyes-Gavilán CG, and Salazar N (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. Front Microbiol 7: 185. doi: 10.3389/fmicb.2016.00185

148. Russell DW (2003). The Enzymes, Regulation, and Genetics of Bile Acid Synthesis. Annu Rev Biochem 72(1): 137–174. doi: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712

149. Giorgia Caspani, Sidney Kennedy, Jane Foster and Jonathan Swann (2019). Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. Micro- bial Cell 6(10): 454-481. doi: 10.15698/mic2019.10.693

150. Mertens KL, Kalsbeek A, Soeters MR, and Eggink HM (2017). Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. Front Neurosci 11:617. doi: 10.3389/fnins.2017.00617

151. Chen WG, Zheng JX, Xu X, Hu YM, and Ma YM (2018). Hippocampal FXR plays a role in the pathogenesis of depression: A preliminary study based on lentiviral gene modulation. Psychiatry Res 264: 374–379. doi: 10.1016/j.psychres.2018.04.025

152. Yu M, Jia H, Zhou C, Yang Y, Zhao Y, Yang M, and Zou Z (2017). Variations in gut microbiota and fecal metabolic phenotype associated with depression by 16S rRNA gene sequencing and LC/MS-based metabolomics. J Pharm Biomed Anal 138: 231–239. doi: 10.1016/j.jpba.2017.02.008

153. Tian JS, Shi BY, Xiang H, Gao S, Qin XM, and Du GH (2013). 1H- NMR-Based Metabonomic Studies on the Anti-Depressant Effect of Genipin in the Chronic Unpredictable Mild Stress Rat Model. PLoS One 8(9): e75721. doi: 10.1371/journal.pone.0075721

154. Romano KA, Martinez-del Campo A, Kasahara K, Chittim CL, Vivas EI, Amador-Noguez D, Balskus EP, and Rey FE (2017). Metabolic, Epigenetic, and Transgenerational Effects of Gut Bacterial Choline Consumption. Cell Host 10.1016/j.chom.2017.07.021

155.Paternain L, Martisova E, Campión J, Martínez JA, Ramírez MJ, and Milagro FI (2016). Methyl donor supplementation in rats reverses the deleterious effect of maternal separation on depression-like behaviour. Behav Brain Res 299: 51–58. doi: 10.1016/j.bbr.2015.11.031

156. Di Pierro F, and Settembre R (2015). Preliminary results of a randomized controlled trial carried out with a fixed combination of S- adenosyl-L-methionine and betaine versus amitriptyline in patients with mild depression. Int J Gen Med 8: 73–78. doi: 10.2147/IJGM.S79518

157. Miller AL (2008). The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. Altern Med Rev 13(3):216–226. PMID: 18950248

158. Brocardo PS, Budni J, Kaster MP, Santos ARS, and Rodrigues ALS (2008). Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. Neuropharmacology 54(2): 464–473. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.10.016

159. Gao L, Liu X, Yu L, Wu J, Xu M, and Liu Y (2017). Folic acid exerts antidepressant effects by upregulating brain-derived neurotrophic factor and glutamate receptor 1 expression in brain. Neuroreport 28(16): 1078–1084. doi: 10.1097/WNR.0000000000000887

160. McCoy CR, Rana S, Stringfellow SA, Day JJ, Wyss JM, Clinton SM, and Kerman IA (2016). Neonatal maternal separation stress elicits lasting DNA methylation changes in the hippocampus of stress- reactive Wistar Kyoto rats. Eur J Neurosci 44(10): 2829–2845. doi: 10.1111/ejn.13404

161. Korecka, A., Dona, A., Lahiri, S., Tett, A. J., Al-Asmakh, M., Braniste, V., et al. (2016). Bidirectional communication between the Aryl hydrocarbon Receptor (AhR) and the microbiome tunes host metabolism. npj Biofilms Microbiomes 2:16014. doi: 10.1038/npjbiofilms.2016.14

162. Rothhammer, V., Mascanfroni, I. D., Bunse, L., Takenaka, M. C., Kenison, J. E., Mayo, L., ... Quintana, F. J. (2016). Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. Nature Medicine, 22(6), 586–597. https://doi. org/10.1038/nm.4106.

163. Hubbard, T. D., Murray, I. A., and Perdew, G. H. (2015b). Indole and tryptophan metabolism: endogenous and dietary routes to ah receptor activation. Drug Metab. Disposit. 43, 1522–1535. doi: 10.1124/dmd.115.064246.

164. Winter, G.; Hart, R.A.; Charlesworth, R.P.G.; Sharpley, C.F. Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. *Rev. Neurosci.* 2018, *29*, 629–643

165.https://nephi.unice.fr/ftp/users/francour/3_Cours_Mesures_Biodiversite.pdf.

166. Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linlokken, A., Wilson, R., and Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. Neurogastroenterol. Motil. 26, 1155–1162.

167.Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., et al. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain Behav. Immun. 48, 186–194.

168. Saulnier, D.M., Riehle, K., Mistretta, T.A., Diaz, M.A., Mandal, D., Raza, S., Weidler, E.M., Qin, X., Coarfa, C., Milosavljevic, A., Petrosino, J.F., Highlander, S., Gibbs, R., Lynch, S.V., Shulman, R.J., Versalovic, J., 2011. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 141, 1782–1791.

169. Bangsgaard Bendtsen, K.M., Krych, L., Sorensen, D.B., Pang, W., Nielsen, D.S., Josefsen, K., Hansen, L.H., Sorensen, S.J., Hansen, A.K., 2012. Gut microbiota composition is correlated to grid floor induced stress and behavior in the BALB/c mouse. PLoS One 7, e46231

170. Evans SJ, Bassis CM, Hein R, et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. J Psychiatr Res 2017;87:23–9.

171. Goehler, L.E., Park, S.M., Opitz, N., Lyte, M., Gaykema, R.P., 2008. Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible 613 anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. Brain Behav. Immun. 22, 354–366.

172. Davey, K.J., O'Mahony, S.M., Schellekens, H., O'Sullivan, O., Bienenstock, J., Cotter, P.D., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2012. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. Psychopharmacology 221, 155–169.

173.https://nephi.unice.fr/ftp/users/francour/3_Cours_Mesures_Biodiversite.pdf

174. Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., et al. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. Mol. Psychiatry *21*, 786–796.

175. Konstantinov SR, Peppelenbosch MP. Fecal microbiota transfer may increase irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases–associated bacteria. Gastroenterology 2013; 144: e19–e20. +. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. Nature 2008; 455: 1109–1113. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013; 341: 1241214.

176. Kelly JR, Borre Y, Brien C O', et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. J Psychiatr Res 2016 ;82:109–18.

177. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes Gary D. Wu *et al. Science* 334, 105 (2011);DOI: 10.1126/science.1208344

178. Del. Rosario. A, McDermott. M.M, Panee. J, Effects of a high-fat diet and bamboo extract supplement on anxiety- and depression-like neurobehaviours in mice, Br. J. Nutr. 108(7) (2012) 1143-1149.

179. Bruce-Keller, A.J. (2015) Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. Biol. Psychiatry 77, 607–615

180. Rook, G.A., Raison, C.L., Lowry, C.A., 2014a. Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders. Adv. Exp. Med. Biol. 817, 319–356.

181. Raison CL, Lowry CA, Rook GA. Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(12):1211–24.

182. Chisholm, D. et al. (2004) Reducing the global burden of depression: population-level analysis of intervention cost-effectiveness in 14 world regions. Br. J. Psychiatry 184, 393–403.

183. Ayuso-Mateos, J.L. et al. (2001) Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. Br. J. Psychiatry 179, 308–316

184. Kou, H.H., Parker, W. Intestinal worms eating neuropsychiatric disorders? Apparently so. Brain Res (2018), https://doi. org/10.1016/j.brainres.2018.01.023

185. Patel PM, Sim S, O'Donnell DO, Protheroe A, Beirne D, Stanley A, Tourani JM, Khayat D, Hancock B, Vasey P, Dalgleish A, Johnston C, Banks RE, Selby PJ. An evaluation of a preparation of

Mycobacterium vaccae (SRL172) as an immunotherapeutic agent in renal cancer. Eur J Cancer. 2008;44(2):216-223.

186. O'Brien ME, Anderson H, Kaukel E, O'Byrne K, Pawlicki M, Von Pawel J, Reck M; SR-ON-12 Study Group. SRL172 (killed Mycobacterium vaccae) in addition to standard chemotherapy improves quality of life without affecting survival, in patients with advanced non-small-cell lung cancer: phase III results. Ann Oncol. 2004;15(6):906-914

187. Dlugovitzky D, Fiorenza G, Farroni M, Bogue C, Stanford C, Stanford J. Immunological consequences of three doses of heat-killed Mycobacterium vaccae in the immunotherapy of tuberculosis. Respir Med. 2006;100(6):1079-1087.

188. Butler, M. I., Sandhu, K., Cryan, J. F., Dinan, T. G. (2019) 'From isoniazid to psychobiotics: the gut microbiome as a new antidepressant target', British Journal of Hospital Medicine, 80 (3), pp. 139-145. doi: 10.12968/hmed.2019.80.3.139

189. Rahman M, El Werfalli R, Lehmann-Waldau F. Current Evidence and Use of Physical Activity in the Treatment of Mental Illness: A Literature Review. Dtsch. Z. Sportmed. 2017; 68: 93–100

190. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities Caitŕıona Long-Smith, Kenneth J. O'Riordan, Gerard Clarke, Catherine Stanton, Timothy G. Dinan, and John F. Cryan

191. Liu YW, Liu WH, Wu CC, Juan YC, Wu YC, Tsai HP, et al. Psychotropic effects of Lactobacillus plantarum PS128 in early life-stressed and naive adult mice. Brain Res 2016;1631:1e12.

192. LiangS,WangT,HuX,LuoJ,LiW,WuX,etal. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. Neuroscience 2015;310:561e77

193. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. Neuro Gastroenterol Motil 2014;26:1615e27.

194. HermanL, ChemalyM, CocconcelliPS, FernandezP, KleinG, et al. 2019. The qualified presumption of safety assessment and its role in EFSA risk evaluations: 15 years past. FEMS Microbiol. Lett. 366:fny260

195. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. Nutr Neurosci 2016;19:387e95.

196. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, 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 Microb 2011;2:256e61.

197. Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z. and Esmaillzadeh, A. (2016) 'Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial', Nutrition, 32(3), pp. 315-20.

198. Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijer, R. G. and Frampton, C. (2017) 'A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression', Aust N Z J Psychiatry, 51(8), pp. 810-821.

199. Kenji (Sanada, Shinichiro Nakajima, Shunya Kurokawa, Yoshihiro Tomizawa,Alberto Barceló-Soler, Daisuke Ikuse, Akihito Hirata, Akira Yoshizawa, Montserrat Salas-Valero, Akira Iwanami,Gut Microbiota and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis, Journal of Affective Disorders (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.102

200. Nadeem, I., Honours, B., Rahman, M.Z., Ad-Dab'bagh, Y., Akhtar, M., 2019. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms : A narrative review evaluating systematic reviews. Psychiatry Clin. Neurosci. 73, 154–162. https://doi.org/10.1111/pcn.12804

201. Bindels, L. B., Delzenne, N. M., Cani, P. D. and Walter, J. (2015) 'Towards a more comprehensive concept for prebiotics', Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 12(5), pp. 303-10.

202. Verkhnyatskaya S, Ferrari M, de Vos P, Walvoort MTC. 2019. Shaping the infant microbiome with non-digestible carbohydrates. Front. Microbiol. 10:343

203. Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R. D., Peterson, V. L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G. and Cryan, J. F. (2017) 'Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice', Biological Psychiatry, 82(7), pp. 472-487

204. Schmidt, K., Cowen, P. J., Harmer, C. J., Tzortzis, G., Errington, S. and Burnet, P. W. (2015) 'Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers', Psychopharmacology (Berl), 232(10), pp. 1793-801.

205. KazemiA,NoorbalaAA, AzamK,EskandariMH,DjafarianK. 2018. Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. Clin. Nutr. 38:522–28

206. VandeWouwM,BoehmeM,LyteJM,WileyN,StrainC,etal.2018.Short-chain fatty acids : microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. J. Physiol. 596:4923–44

207. Where to Look into the Puzzle of Polyphenols and Health? The Postbiotics and the Gut Microbiota Associated with Human Metabotypes. 2020. Adrián Cortés-Martín, M. Victoria Selma, Francisco A. Tomás-Barberán, Antonio González- Sarrías, and Juan Carlos Espín. doi : 10.1002/mnfr.201900952

208. NishidaK, SawadaD, KuwanoY, TanakaH, SugawaraT, et al. 2017. Daily administration of paraprobiotic Lactobacillus gasseri CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students. J. Funct. Foods 36:112–21

209. Liu WH, Chuang HL, Huang YT, Wu CC, Chou GT, et al. 2016. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to Lactobacillus plantarum PS128 in germ-free mice. Behav. Brain Res. 298:202–9

210. Wei CL, Wang S, Yen JT, Cheng YF, Liao CL, et al. 2019. Antidepressant-like activities of live and heat-killed Lactobacillus paracasei PS23 in chronic corticosterone-treated mice and possible mechanisms. Brain Res. 1711:202–13

211. Mullish, B. H., Quraishi, M. N., Segal, J. P., McCune, V. L., Baxter, M., Marsden, G. L., Moore, D., Colville, A., Bhala, N., Iqbal, T. H., Settle, C., Kontkowski, G., Hart, A. L., Hawkey, P. M., Williams, H. R. and Goldenberg, S. D. (2018) 'The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines', J Hosp Infect, 100 Suppl 1, pp. S1-s31.

212. Kelly, J. R., Borre, Y., C, O. B., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P. J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A. E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J. F. and Dinan, T. G. (2016) 'Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat', J Psychiatr Res, 82, pp. 109-18.

213. Kurokawa, S., Kishimoto, T., Mizuno, S., Masaoka, T., Naganuma, M., Liang, K. C., Kitazawa, M., Nakashima, M., Shindo, C., Suda, W., Hattori, M., Kanai, T. and Mimura, M. (2018) 'The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study', J Affect Disord, 235, pp. 506-512.

214. Kang, D.-W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G. and Krajmalnik-Brown, R. (2017) 'Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study', Microbiome, 5, pp. 10.

215. AslamH, GreenJ, JackaFN, CollierF, BerkM, et al. 2018. Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutr. Neurosci.* 11:1–13

216. Takada M, Nishida K, Kataoka-Kato A, Gondo Y, Ishikawa H, et al. 2016. Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. Neurogastroenterol. Motil. 28:1027–36

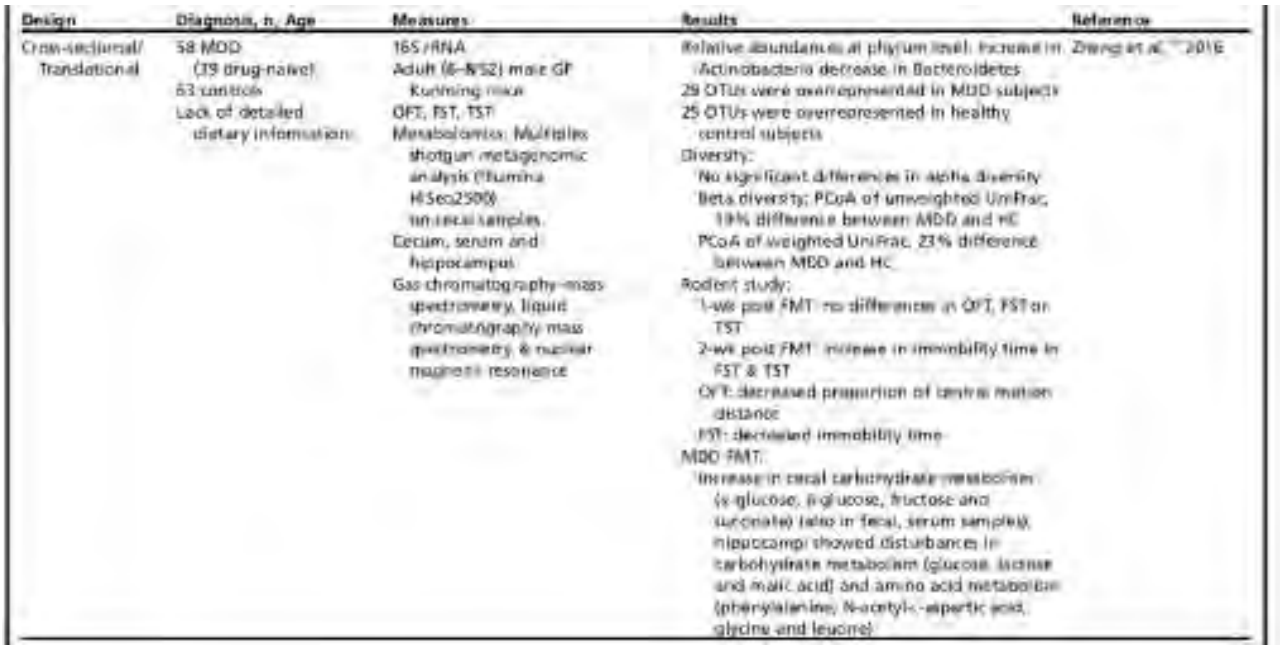
217.https://www.euro.who.int/fr/health-topics/diseaseprevention/nutrition/news/news/2018/5/fostering-healthier-and-more-sustainable-diets-learning-from-the-mediterranean-and-new-nordic-experience

218. ParlettaN, ZarnowieckiD, ChoJ, WilsonA, BogomolovaS, et al. 2019. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: a randomized controlled trial (HELFIMED). Nutr. Neurosci. 22:474–87

219. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, et al. 2019. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. Psychosom. Med. 81:265–80

Annexe 1

Design	Diagnosis, n, Age	Measures	Results	Reference
Cross-sectional	MDD (n = 37) Age 42.9 y MADRS: 26.3 Controls (n = 18) Age 46.1 y	16S rRNA (Illumina) 27 MDD on ADTs	MDD: No difference at phylum level ↑ Bacteroidales at order level ↓ Lachnospiraceae at family level ↑ *Oscillibacter* genus, ↑ *Alistipes* at genus level Diversity: no significant differences in alpha diversity (simpsons), or richness	Naseribafrouei et al.[illegible] 2014
Cross-sectional	MDD (n = 46) 23 Active Depression (A-MDD): HAMD25, ≥20 Age 25.3 y 17 Responded (R-MDD) Age 27.1 y Controls (n = 18) Age 26.8 y Exclusion: antibiotics, probiotics, prebiotics or synbiotics in the last month	454 Life Sciences genome sequencer serum cytokines serum BDNF Most prescribed psychotropic medication 72% (SSRI or SNRI) (A-MDD) 100% (R-MDD) 24% (A-MDD) and 29% (R-MDD) antipsychotics 83% (A-MDD) and 58.9% (R-MDD) benzodiazepines	MDD: Phylum: ↓ Actinobacteria, Firmicutes in a-MDD (relative abundances) ↑ Fusobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes (A-MDD) ↓ actinobacteria, *Fusobacteria, Firmicutes (R-MDD) ↓ Proteobacteria, Bacteroidetes (R-MDD) MDD: Family: ↓ Veillonellaceae, Prevotellaceae, Lachnospiraceae, Erysipelotrichaceae, Bacteroidaceae (A-MDD) ↓ Rikenellaceae, Porphyromonadaceae, Fusobacteriaceae, Enterobacteriae, Acidaminococcaceae (A-MDD) MDD: Genus: ↓ Veillonellaceae, Ruminoccaceae, Lachnospiraceae (R-MDD) ↑ Bacteroidaceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae, Enterobacteriae, Acidaminococcaceae (R-MDD) ↓ *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Dialister*, *Bacteroides* (A-MDD) ↑ *Roseburia* (Lachnospiraceae family), *Oscillibacter*, *Phascolarctobacterium*, *Parabacteroides*, *Megamonas*, *Lachnospiracea incertae sedis* (A-MDD) ↑ *Clostridium XIX*, *Blautia* (Lachnospiraceae family), *Alistipes* (A-MDD) ↑ *Ruminococcus*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Dialister*, *Oscillibacter*, *Escherichia/Shigella* (R-MDD) ↑ *Bacteroides*, *Roseburia*, *Phascolarctobacterium*, *Parabacteroides*, *Alistipes* (R-MDD) Diversity: Shannon diversity significantly higher in (A-MDD) vs HC No significant difference in richness (ACE, Chao1) or evenness No separation by beta diversity (unweighted UniFrac & PCA) Relative abundances of *Clostridium XIVb* (genera), negatively correlated with the serum BDNF levels (r = −0.32) Relative abundances of Faecalibacterium (genera) negatively correlated with severity of depressive symptoms (HAMD) (r = −0.30) & MADRS (r = −0.37) MDD: No significant differences in TNF-a, IL-1b, IL-6 levels BDNF significantly lower in (A-MDD) & (R-MDD) vs HC	Jiang et al.[illegible] 2015



Design	Diagnosis, n, Age	Measures	Results	Reference
Cross-sectional/ Translational	58 MDD (19 drug-naive) 63 controls Lack of detailed dietary information	16S rRNA Adult (6–8W) male GF Kunming mice OFT, FST, TST Metabolomics: Multiplex shotgun metagenomic analysis (Illumina HiSeq2500) on cecal samples Cecum, serum and hippocampus Gas chromatography–mass spectrometry, liquid chromatography mass spectrometry & nuclear magnetic resonance	Relative abundances at phylum level: Increase in Actinobacteria decrease in Bacteroidetes 29 OTUs were overrepresented in MDD subjects 25 OTUs were overrepresented in healthy control subjects Diversity: No significant differences in alpha diversity Beta diversity: PCoA of unweighted UniFrac, 19% difference between MDD and HC PCoA of weighted UniFrac, 23% difference between MDD and HC Rodent study: 1-wk post FMT: no differences in OFT, FST or TST 2-wk post FMT: increase in immobility time in FST & TST OFT: decreased proportion of central motion distance FST: decreased immobility time MDD FMT: Increase in cecal carbohydrate metabolism (α-glucose, β-glucose, fructose and succinate) ratio in fecal, serum samples); hippocampi showed disturbances in carbohydrate metabolism (glucose, lactose and malic acid) and amino acid metabolism (phenylalanine, N-acetyl-L-aspartic acid, glycine and leucine)	Zheng et al, 2016

Tableau 1,2 et 3 résumés de trois études comparatives sur l'analyse du microbiote dans le trouble dépressif : Naseribafrouei et al, 2014 ; Jiang et al, 2015 et Zheng et al, 2015 "

L'influence du microbiote intestinal sur le système nerveux central et les perspectives de nouveaux traitements de la dépression

---

RÉSUMÉ :

La dépression est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. L'urbanisation et l'hygiénisation croissante de la planète contribuent à l'accroissement du taux de dépression dans la population mondiale. La médecine actuelle semble dans l'incapacité d'enrayer cette croissance, les traitements existants ne sont pas assez efficaces, ils ne tiennent pas compte de l'étiologie complexe et multifactorielle de la maladie. Depuis une vingtaine d'années, la recherche s'est lancée dans l'étude de l'axe intestin-cerveau pour mieux comprendre les maladies psychiatriques. Le microbiote intestinal joue un rôle central dans cet axe et participe à notre homéostasie cérébrale. La dysbiose intestinale associée à une neuro-inflammation est mise en cause dans la survenue d'une dépression. Les psychobiotiques représentent alors un espoir de traitement pour le trouble dépressif.

ABSTRACT :

Major depressive disorder is of prime concern for public health at a worldwide scale. Mental breakdown surge in the world population can be linked with an increase of urbanization and hygienisation of the society. Current healthcare has been proven inefficient in halting this surge, with ineffective ongoing treatments not accounting for a complex and multifactorial disease etiology. Over the past 20 years, the gut-brain axis has been studied to better understand mental illnesses. The gut microbiome plays an essential part in the gut-brain axis, as being involved in cerebral homeostasis. Dysbiosis of the gut microbiota, paired with neuroinflammation are believed to be responsible for mental breakdown. Psychobiotics therefore represent a hope for curing major depressive disorder.

DISCIPLINE administrative : **Pharmacie**

MOTS-CLES : dépression, trouble dépressif, maladies psychiatriques, microbiote, flore intestinale, axe intestin-cerveau, inflammation, neuro-inflammation, traitement, probiotique, psychobiotique.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques UPS
35 Chemin des Maraîchers
31400 Toulouse

Soutenue le 6 Novembre 2020
A la faculté de pharmacie de Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Gérard CAMPISTRON