

ANNEE : 2020

THESE N° : 59

PSYCHOBIOTIQUES : FUTURS PSYCHOTROPES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle SHYTRY OUMAIMA

Née le 27/01/1996

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie**

MOTS CLES : axe intestin-cerveau - maladies neurodégénératives - microbiote intestinal – prébiotiques – probiotiques - psychobiotiques.

JURY

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme M. CHADLI

Professeur Agrégé en Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI



ADMINISTRATION:

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines : Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération : Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1. ENSEIGNANTS.-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne -Doyen de l a FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie .Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOUIAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPP
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie -Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELIAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUMDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de l a FMPPA



Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale - Directeur du C HIS
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Traumatologie - Orthopédie
 Gynécologie -Obstétrique
 Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed¹
 Pr. BENTAHIA Abdelali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. IAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
 Pédiatrie
 Traumatologie - Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. IBEN ATIYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOUIANOUEAR Abdelkrim
 Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie Directeur HMI Mohammed Y

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELIAT Nadia
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie



¹ Enseignants Militaires

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de l'a FMP Abu/cassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr .Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoub_ida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH. CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed²
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

² Enseignants Militaires

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. IAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab³
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUIAADAS Malik

Anesthésie- Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



³ Enseignants Militaires

Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUI.AADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKA.T Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Avachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique

Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi ⁶
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Moncef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁷

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardia vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie

⁶ Enseignants Militaires

⁷ Enseignants Militaires

Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁶
 Pr. TABERKANET Mustafa "**
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia
Mars 2009
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen •
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufû. < *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI I. amya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

⁶ Enseignants Militaires

Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Directeur Hôp. des Spécialités
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie



Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BEIAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser⁷
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne Directeur ERSSM
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie, Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique



Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATIABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation

⁷ Enseignants Militaires

Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali ⁸
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLouFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUAL! Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQ!Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMAN! Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.RFGRAGUI 'X'afa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan ⁹

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie



⁸ Ensaignants Militaires

Pr.ZERHOUNI Hicham

Chirurgie Pédiatrique

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr.ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed T
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "
Pr.HARDIZI Houyam
Pr. HASSAN! Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah •
Pr. JEA.IDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie.Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



DECEMBRE 2014

Pr.ABILKACEM Rachid*
Pr.AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELIAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUB! EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. IAKHAI. Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES 1

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid¹⁰
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O. R.L.
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid*
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham¹¹
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. HAMAMA Jalal
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUN Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L.
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. AIAOUI KATIM
 Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hamed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufik
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRIS Med
 Pr. REDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Biochimie-chimie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie

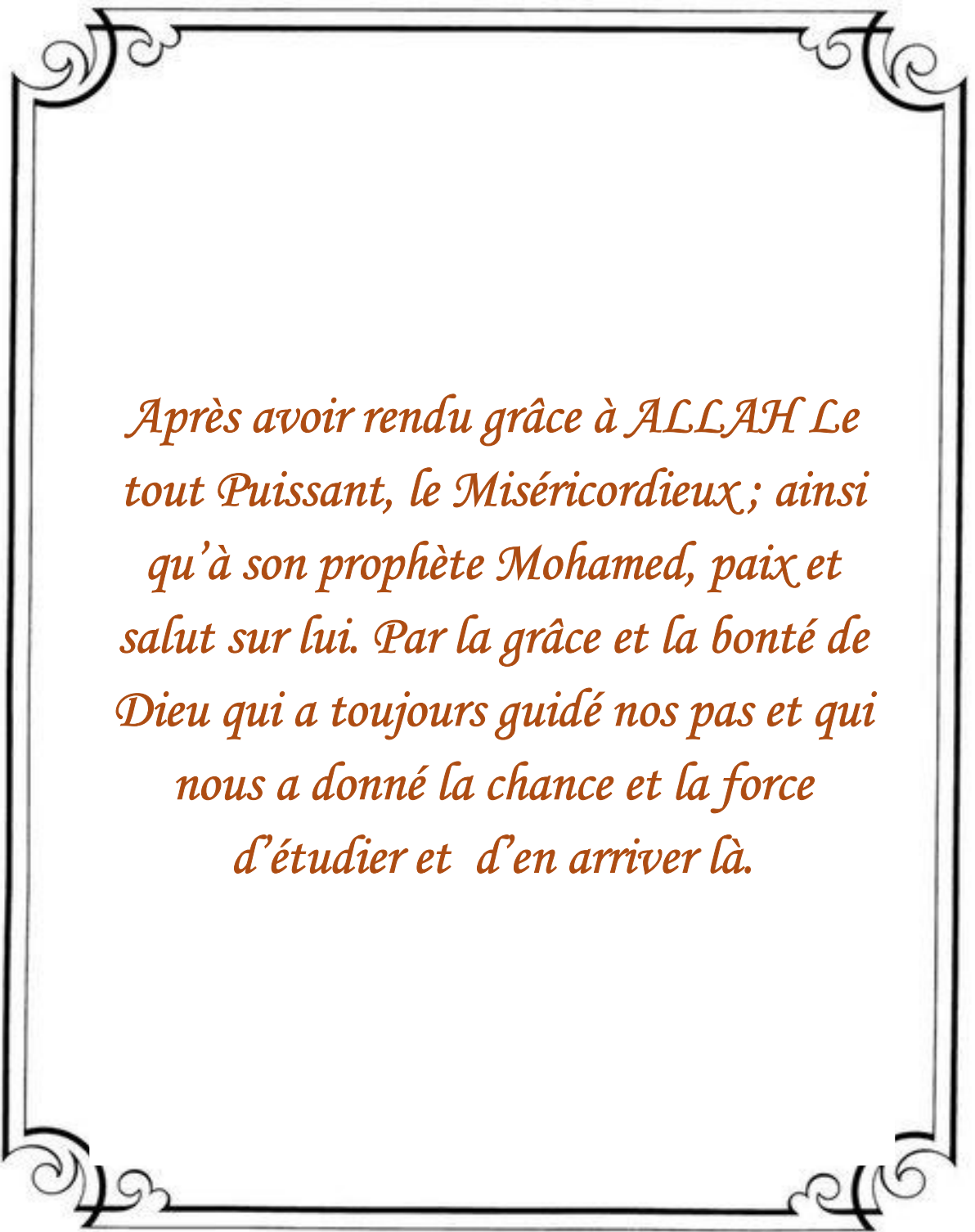


Mise à jour le 11/06/2020
 Khaled Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR



DÉDICACES





*Après avoir rendu grâce à ALLAH Le
tout Puissant, le Miséricordieux; ainsi
qu'à son prophète Mohamed, paix et
salut sur lui. Par la grâce et la bonté de
Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui
nous a donné la chance et la force
d'étudier et d'en arriver là.*

A mes chers parents:

Hassania & Abderrahmane

Vous êtes un trésor, un cadeau inestimable qui illumine ma vie jour après jour et qui lui donne un sens. Je suis tellement reconnaissante et fière d'avoir des parents compréhensibles, aimables, attentionnés et solidaires comme vous. Je n'ai pas les mots pour vous dire à quel point je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie, mais sachez que je ferais tout mon effort pour vous satisfaire et vous rendre fiers de moi. Merci pour vos conseils précieux, votre amour inconditionnel, votre soutien infini et vos sacrifices innombrables. Sans vous, je ne pourrais pas traverser les moments difficiles, vous m'avez soutenu à chaque étape de ma vie et je sais que je pourrais gérer n'importe quoi tant que j'ai votre amour derrière moi. Cette thèse est spécialement dédiée à vous mes amours, merci d'être la meilleure famille que je puisse jamais demander, ma gratitude envers vous est infinie. Qu'ALLAH puisse vous accorder une longue vie pleine d'amour, de bonheur et de paix,

A ma sœur Zinou:

Ma meilleure amie et ma confidente, je me demande souvent comment les gens traversent leur vie sans avoir une sœur à leur côté parce que ta présence dans ma vie me donne une immense joie, une paix intérieure et une sensation que je ne pourrais même pas bien décrire. J'ai toujours voulu une petite sœur, alors j'étais incroyablement heureuse quand tu es entrée dans ma vie. Maintenant que vous avez grandi, je vous aime encore plus ! Le lien entre nous ne ressemble à aucun autre et je chéris tous nos souvenirs ensemble dans l'espoir d'en réaliser d'autres en accomplissant nos plans futurs. Merci d'être la meilleure petite sœur que l'on puisse imaginer. Vous avez toujours été une épaule sur laquelle pleurer dans les moments difficiles, et quelqu'un que je veux à mes côtés pour chaque victoire et chaque étape de ma vie.

Merci, pour toujours et à jamais, pour un sentiment d'appartenance et d'unité que je ne pourrais jamais obtenir nulle part ailleurs. Je t'aime si profondément, et si pleinement, du fond de mon cœur ma belle futur médecin.

A mon frère Othmane:

Avoir un frère a été la plus grande bénédiction de ma vie, et surtout quand il s'agit d'un frère aimable, attentionné et protecteur comme toi. Certes, on se dispute pour des futilités de temps à autre et tu adores me taquiner quand tu es de bonne humeur et je suis obligée de te supporter mais c'est pour cette simple raison que notre relation est unique et n'a pas de prix. Tu es mon précieux frère et je t'aime autant que je m'aime moi-même. Je n'arrêterai jamais d'être là pour toi, mon amour.

Je suis absolument chanceuse d'avoir un frère formidable comme toi qui est toujours à mes côtés pour partager mes hauts et mes bas. Aucune richesse ne peut remplacer le bonheur que votre amour m'apporte. Je dédie ce travail en témoignage de tous les bons moments qu'on a vécu ensemble, de l'amour et de du soutien que tu m'as toujours apporté. Je t'aime et je te remercie énormément mon beaugosse !

A la mémoire de mes chers grands-parents paternels:

*Que Dieu les accueille en Sa sainte miséricorde. J'aurai tant aimé
que vous soyez à mes côtés ce jour. Vous êtes dans mon cœur.*

A mes chers grands-parents maternels:

*Vos prières et votre soutien m'ont guidé le long de ce chemin. Que ce
travail soit un témoignage de mon amour, ma gratitude et mon
respect.*

*A mon oncle Simohamed, à mes oncles paternels et maternels,
mes tantes Naima, Bouchra, Aziza, Fatima, Aicha ...*

*J'aurais aimé vous rendre hommage un par un. Je vous aime
énormément. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon
affection la plus sincère. Que Dieu tout puissant vous protège et
vous procure bonheur et prospérité.*

*A mon petit cousin Hamada, mes cousines Chaimae, Amina,
Fati*

*Avec tous mes vœux de réussite et de bonheur, avec tout mon
attachement et ma tendresse. Je vous dédie ce travail et je vous
remercie pour l'amour, la joie et le soutien que vous m'offrez.*

A mes chères amies Soukaina & Chaimae:

Mes sœurs, ma deuxième famille, mes belles consœurs, la Pharmacie nous a unis toutes ces années et je serais à jamais reconnaissante pour cette belle rencontre. Nous avons logé ensemble, étudié ensemble, resté éveillé tard pendant les nuits de décalage, pleuré et stressé ensemble pendant les jours de préparation et d'affichage. Et finalement on a réussi ENSEMBLE, on est Docteur en Pharmacie, les filles ! Vous étiez les meilleures personnes choisies pour partager ce long parcours, on a tant de bons souvenirs gardés ensemble, je n'oublierai jamais nos folles rires, nos formidables aventures et nos débiles disputes qui me manquent déjà.

Soukîsh, ma meilleure amie, mon Âme sœur merci d'exister dans ma vie ! Tu as le talent de tout améliorer et je te trouve là pour moi dans les moments les plus difficiles. Je t'aime plus que tout.

Ma Chouchou d'amour, pendant toutes ces années d'études on était un pack à deux, je t'aime et je suis tellement fière d'avoir une amie en or comme toi. Merci d'être toujours là pour moi.

Je vous dédie ce travail, au fur et à mesure que nous avançons, nous nous souvenons de tous les moments que nous avons passés ensemble et à mesure que nos vies changent, nous serons toujours là l'une pour l'autre.

A ma meilleure Chaimae:

Tu as une place spéciale dans mon cœur pour laquelle personne ne peut concourir. Je ne peux pas dire à quel point je t'aime, on a partagé tant de souvenirs ensemble et tu es le témoignage de la vraie amitié et loyauté. Merci d'être à mes côtés, merci du fond du cœur pour tout. Je te dédie ce travail en témoignage de reconnaissance, c'est en grande partie grâce à toi ma sœur.

A ma chère amie Yousra:

Notre amitié est si simple et naturelle que je ne doute pas qu'elle était censée l'être. Je t'aime et je te remercie infiniment pour tes encouragements, ton soutien et ton amour. Je te dédie ce travail en témoignage de toute l'affection et de l'attachement qui nous unit.

A ma douce Asmae:

Je n'exprime pas souvent mes sentiments envers toi, mais sachez chère amie que tu es une personne assez proche à mon cœur. Je t'apprécie énormément et je te dédie ce travail en témoignage de l'amitié qui nous a unis toutes ces années d'études.

A la famille BOUFARESS et la famille TAZI:

Les mots ne suffisent guère pour exprimer le respect, la gratitude et l'affection que je porte pour vous. Vous étiez un grand support pour nous et je vous dois ma réussite. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de prospérité et de réussite.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail



REMERCIEMENTS



*À notre maître et président de thèse Monsieur
le Professeur*

Mimoun ZOUHDI

*Vous nous avez accordé un grand honneur en
acceptant de présider le jury de notre thèse. Votre
parcours professionnel, votre compétence
incontestable et vos qualités humaines font de vous
une grande professeure et nous inspirent une grande
admiration et un profond respect. Permettez nous,
chère maître de vous exprimer notre profond respect
et notre sincère gratitude.*

*Maître et Rapporteur de Thèse Monsieur le
Professeur*

Yassine SEKHSOKH

*C'est un grand honneur que vous m'avez fait en
acceptant d'être le rapporteur de ma thèse. Vous
avez su me guider avec simplicité et gentillesse
jusqu'à sa réalisation. Votre bonté, votre rigueur de
travail et vos conseils précieux m'ont été de grande
aide. Veuillez accepter chère maitre mes vifs
remerciements pour l'aide et la compréhension que
vous m'avez apporté durant l'élaboration de ce
travail.*

*À notre maitre et juge de thèse Madame
Professeur*

Mariama CHADLI

*Votre assistance parmi les membres de notre jury de
thèse nous honore. Croyez cher professeur en notre
sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte.
Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et
nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de
notre reconnaissance et notre profond respect.*

*À notre maître et juge de thèse Monsieur le
Professeur*

Ahmed GAOUZI

*Votre assistance parmi les membres de notre jury de
thèse nous honore. Croyez cher professeur en notre
sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte.
Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et
nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de
notre reconnaissance et notre profond respect.*



ILLUSTRATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

Aβ	: Protéine amyloïde- β
Ach	: Acétylcholine
ACTH	: Hormone adrénocorticotrope
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADN CpG	: Dinucléotides cytidine-guanosine
AG	: Acides Gras
AGCC	: Acides gras à chaîne courte
AgRP	: Protéine apparentée à Agoutti
ANP	: Peptide natriurétique atrial
ARC	: Noyau arqué
ARNr 16S	: Petite sous unité ribonucléique ribosomique 16S
ATEC	: Contrôle d'évaluation du traitement de l'autisme
BBB	: Barrière hémato-encéphalique
BDNF	: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
CKK	: Cholécystokinine
CLR	: C-type lectin-like receptors
CMH II	: Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
CO₂	: Dioxyde de carbone
COS	: Oligosaccharides de chitosane
CPA	: Cellules présentatrices d'antigène
CRF	: Corticotropin-releasing factor
CRP	: Protéine C-réactive
DA	: Dopamine
DAAA	: Décarboxylase d'acide aminé aromatique
DGGE	: Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant
DMO	: Densité minérale osseuse
EEG	: Electroencéphalographie

EFSA	: Autorité européenne de sécurité des aliments
4-EPS	: 4-éthylphénylsulfate
FAO	: Food and Agriculture Organisation
FDA	: Food and drug administration
FISH	: Fluorescent In-Situ Hybridization
2'-FL	: 2'-fucosyllactose
FOS	: Fructo-oligosaccharides
GAD	: Glutamate décarboxylase
GF	: Souris sans germes
GLP-1	: Gucagon-like peptide-1
GOS	: Galacto-oligosaccharides
GPCR	: Récepteurs couplés aux protéines G
6-GSI	: Indice de gravité gastro-intestinale en six points
H₂	: Hydrogène
H₂O₂	: Peroxyde d'hydrogène
HA	: Hyperammoniémie
HAM-A	: Hamilton Anxiety Rating
HGFM	: Lait fermenté GABA à haute dose
5-HIAA	: Acide 5-hydroxyindolacétique
HPA	: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
5-HT	: Sérotonine
5-HTP	: 5-hydroxytryptophane
IDO	: Indoleamine 2, 3-dioxygenase
IEC	: Cellules entérochromafine intestinales
IFN-γ	: Interféron gamma
IgA	: Immunoglobulines A
IL	: Interleukine
IPANs	: Neurones afférents primaires intrinsèques
IPP	: Inhibiteurs de pompes à protons
ISRS	: Inhibiteur spécifique des récepteurs de sérotonine

ISS	: Syndrome d'intestin irritable
KYN	: Kynuréine
LGFM	: Lait fermenté GABA à faible dose
LPS	: Lipopolysaccharide
LT	: Lymphocytes T
LTP	: Potentialisation à long terme
MA	: Maladie d'Alzheimer
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MAO	: Monoamine oxydase
MetaHIT	: METAgenomics of the Human Intestinal Tract
MFGM	: Membrane des globules gras du lait
MIA	: Activation immunitaire maternelle
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MMSE	: Mini-mental state examination
MP	: Maladie de Parkinson
MWM	: Labyrinthe aquatique de Morris
NaCl	: Chlorure de sodium
NK	: Cellules natural killer
NLR	: NOD-like receptors
NMDA	: N-méthyl-d-aspartate
NPV	: Noyau paraventriculaire
NPY	: Neuropeptide Y
NSV	: Neurostimulation vagale
NTS	: Noyau du tractus solitaire
OFS	: Oligofructose
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
OXM	: Oxyntomoduline
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Pattern
PCR	: Réaction de polymérase en chaîne
pH	: Potentiel hydrogène

POMC : Neurones pro-opiomélanocortine

PYY3-36 : Peptide tyrosine tyrosine

PRP : Récepteurs de l'immunité innée

PRR : Pattern Recognition Receptor

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Concentration en bactéries le long du tube digestif	6
Figure 2 : Arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal.....	10
Figure 3 : Principaux acteurs qui empêchent les bactéries de pénétrer dans l'organisme.....	11
Figure 4 : Chaîne trophique de dégradation des glucides dans le côlon.....	14
Figure 5 : Métabolisme microbien des protéines dans le côlon.....	15
Figure 6 : Principaux récepteurs de l'immunité innée (PRR).....	19
Figure 7 : Rôle du microbiote dans la maturation du système intestinal.....	21
Figure 8 : Répartition relative des différents phyla au sein des microbiotes intestinaux de sujets sains ou atteints de désordres métaboliques aux différentes étapes de la vie	26
Figure 9 : Voies potentielles d'identification des psychobiotiques	37
Figure 10: Organisation du système nerveux.....	40
Figure 11: Représentation schématique des deux plexi ganglionnaires principaux du SNE sur coupe transversale d'intestin grêle	41
Figure 12: Schéma illustrant les diverses projections nerveuses.	44
Figure 13: Voies de signalisations des différents neuromodulateurs.....	47
Figure 14: Organisation de l'axe cerveau-intestin	48
Figure 15: Anatomie du réflexe inflammatoire par le nerf vague	51
Figure 16: Axe neuro-endocrinien-immunitaire	62

Figure 17: Mécanismes de signalisation aux effets antidépresseurs des psychobiotiques	65
Figure 18: Pyramide psychobiotique	129

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Pathologies psychiques associées à des dysbioses du microbiote intestinal	27
Tableau II: Bactéries productrices de neurotransmetteurs	52

.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE DU MICROBIOTE INTESTINAL	4
I-Microbiote intestinal :	5
1-Définition :	5
2-Méthodes d'étude :	6
2.1-Culture bactérienne :	6
2.2-Méthodes moléculaires :	7
2.3-Métagénomique :	8
3-Composition :	9
4-Fonctions :	10
4.1-Fonction Protectrice :	10
4.2-Fonction Métabolique :	12
4.2.1-Métabolisme des glucides :	13
4.2.2-Métabolisme de protéines :	14
4.2.3-Métabolisme de lipides :	15
4.2.4-Biosynthèse des vitamines :	16
4.2.5-Synthèse des neurotransmetteurs :	17
4.3-Fonction immunitaire :	17
4.4-Fonction sur la croissance :	21
5-Dysbiose :	22
5.1-Définition :	22
5.2-Facteurs influençant la composition du microbiote :	23
5.2.1-Mode d'accouchement :	23
5.2.2-Mode d'allaitement :	24
5.2.3-Traitement médicamenteux :	24
5.2.4-Régime alimentaire :	25

5.2.5-Vieillessement :	26
5.2.6-Stress :	27
5.3-Conséquences :	27
Chapitre II : PSYCHOBIOTIQUES	30
1.Découverte des psychobiotiques :	31
2.Développement des psychobiotiques :	35
3.Mécanisme d'action :	38
3.1-Système nerveux entérique : notre deuxième cerveau :	39
3.1.1-Physiologie du système nerveux entérique (SNE) :	40
3.1.2- Innervation du système nerveux entérique :	40
3.2-Axe intestin-cerveau :	44
3.2.1-Voies de communication du microbiote avec le SNC :	46
3.2.2-Voie nerveuse :	47
3.2.2.1-Rôle du nerf vague :	49
3.2.2.2-Neuromédiateurs du système nerveux entérique :	51
3.2.2-Voie immunitaire :	59
3.2.3-Voie endocrinienne :	60
4-Souches des psychobiotiques :	63
4.1-Psychobiotiques probiotiques :	64
4.2-Psychobiotiques prébiotiques :	88
5-Intérêts des psychobiotiques :	92
5.1.Troubles psychiques :	92
5.1.1-Dépression :	92
5.1.2-Anxiété :	99
5.1.3- Insomnie et troubles de sommeil :	104
5.2-Troubles de neuro-développement :	107
5.2.1-Autisme :	107
5.2.2-Trouble déficitaire d'attention et d'hyperactivité (TDAH) :	112
5.2.3- Syndrome de Tourette :	113
5.3-Troubles neuro-dégénératifs :	113

5.3.1-Alzheimer :.....	113
5.3.2- Parkinson :	120
6-Psychobiotiques et nutrition :.....	122
6.1-Consommation de fibres comme source de prébiotiques :.....	123
6.2-Consommation des aliments fermentés :.....	125
6.3-Suivre les règles de la pyramide des psychobiotiques :	127
6.4-Minimiser la consommation de sucre :.....	130
6.5-Obtenir beaucoup d'oméga 3 :	130
6.6-Limiter sa consommation d'alcool :.....	131
6.7-Consommer plein d'antioxydants :.....	131
6.8-Eviter les émulsifiants :	132
6.9-Minimiser l'usage des inhibiteurs de pompes (IPP) à protons et les anti-H2 :	133
6.10-Pratiquer des exercices pour le bien des psychobiotiques et perdre du poids :...	133
6.11- Effet du jeûne intermittent sur les psychobiotiques :	134
7-Réglementation des psychobiotiques :.....	134
8- Futur des psychobiotiques :	135
CONCLUSION	138
RESUMES	140
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES	144



INTRODUCTION



Actuellement, la recherche sur le microbiote humain est l'un des domaines les plus célèbres de la science médicale, ouvrant une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies et offrant des perspectives prometteuses pour optimiser la santé et gérer les pathologies de manière innovante .

Autrefois appelé « flore intestinal », le microbiote intestinal pesant en moyenne entre 1.5 et 2 kg alors qualifié comme un véritable organe caché, est abrité par le plus grands nombres de colonies allant jusqu'à 100 000 milliards de bactéries vivant en parfaite harmonie, et assurant des fonctions vitales pour nous les humains. En effet, en plus d'offrir une barrière physique protégeant l'organisme contre les bactéries indésirables, il a la capacité de digérer les protéines, de fermenter les glucides, de casser les fibres et les lipides, et de participer au développement de système immunitaire.

En outre, il s'est avéré que le système digestif est beaucoup plus complexe et puissant que nous l'avons cru, notre microbiote agit bien au-delà de notre ventre puisqu'il peut même influencer notre comportement et réguler nos émotions de base. L'intestin est considéré comme étant notre second cerveau avec 200 millions de neurones constituant le système nerveux entérique (SNE) et communiquant en permanent avec le système nerveux central (SNC) via la voie du nerf vague. En plus de la voie hormonale longtemps connue présidée par le système nerveux autonome (SNA) et l'axe hypothalamo hypophysaire surrénalien (HPA) assurant l'action du cerveau sur l'intestin en modulant la motilité ,la sécrétion et la perméabilité épithéliale de ce dernier . Il s'est établi que la communication cerveau-intestin est bidirectionnelle, certaines molécules bioactives tels que la dopamine, sérotonine, mélatonine produites par les bactéries intestinales transmettent des signaux à nos neurones et infectent potentiellement notre esprit.

Toutefois, si la flore intestinale est endommagée et que les bactéries pathogènes prennent le relais suite à une exposition répétée et inappropriée aux antibiotiques, d'abus d'alcool, de maladies, ou d'une mauvaise alimentation, certaines pathologies peuvent se développer. Des maladies des sociétés modernes, dont la prévalence est en augmentation. Notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le diabète, l'asthme, l'obésité, les troubles psychiatriques tel que la dépression, l'anxiété et l'autisme.

C'est pourquoi nous avons commencé à parler des probiotiques. Autrement dit, d'organismes vivants qui lorsqu'ils sont ingérés de manière adéquate assure un bénéfice pour

la santé des personnes atteintes de maladies neurodégénérative. Les études initiales de cette nouvelle classe de probiotiques sont prometteuses et ont déjà eu un impact significatif sur le changement d'humeur chez les rongeurs en phase préclinique, et puis en phase clinique chez l'homme en diminuant même le niveau d'inflammation chez les personnes atteints de syndrome de côlon irritable.

Le concept de psychobiotiques ouvre une voie thérapeutique naturelle puisque les chercheurs espèrent utiliser ces derniers comme alternative aux antidépresseurs et à tous types de psychotropes sans risque d'effets secondaires.

L'étude de la physiologie du microbiote intestinal ainsi que son implication dans le système immunitaire sera abordée en première partie. Dans un second temps, on détaillera le mécanisme d'action des psychobiotiques et son implication dans la régulation de l'axe intestin-cerveau, ainsi que les souches potentielles ayant une activité psychobiotique avec l'étalement des études pré-cliniques et cliniques sur divers pathologies psychiatriques soutenant l'efficacité de leur utilisation comme alternative d'avenir aux psychotiques. Finalement, l'onglet de la psychiatrie nutritionnelle sera entamé avec la précision de l'effet psychobiotique des différents aliments.



CHAPITRE 1 : PHYSIOLOGIE DU MICROBIOTE INTESTINAL



I-MICROBIOTE INTESTINAL :

- **1-Définition :**

Une multitude d'espèces de microorganismes est répartie sur différentes parties de notre corps (peau, yeux, bouche, vagin, intestin...), même le poumon et d'autres parties considérées jusqu'à maintenant comme stériles, comme le placenta sont aujourd'hui considérées colonisées. Cela se fait essentiellement en se basant sur des variations d'éléments tels que l'humidité, la teneur en oxygène et le débit sanguin.

Le microbiote intestinal a été spécialement étudié car il héberge la plus grande et remarquable communauté microbienne regroupant plus de 10^{14} bactéries (majoritairement anaérobies), ainsi que des virus, levures et champignons non pathogènes, dits commensaux [1].

La quantité de bactéries accroît progressivement depuis l'estomac (moins de 10^4 par gramme de contenu) jusqu'au colon (10^{11} à 10^{12} par gramme) en passant par le duodénum (10^3 à 10^4 par gramme), le jéjunum (10^5 à 10^6 par gramme) en transitant par l'iléon (10^7 à 10^9 par gramme). De ce fait le colon compte tenu de sa concentration maximale en bactéries est considéré comme une véritable chambre de fermentation [2].

L'ensemble constitue un écosystème unique formé depuis la naissance, il s'agit d'une population de cellules indépendantes les unes des autres mais qui vivent en communauté et en parfaite harmonie. Depuis des millions d'années, les humains, et les animaux avant eux, évoluent simultanément avec les microorganismes, conduisant à l'établissement d'une adaptation réciproquement bénéfique. En effet, l'hôte développe une tolérance envers les bactéries non pathogènes qui colonisent les surfaces muqueuses et la peau et, en retour, les bactéries contrôlent le développement et le maintien de nombreuses fonctions essentielles de leur hôte [3]. Au niveau intestinal, l'ensemble du génome du microbiote est appelé microbiome.

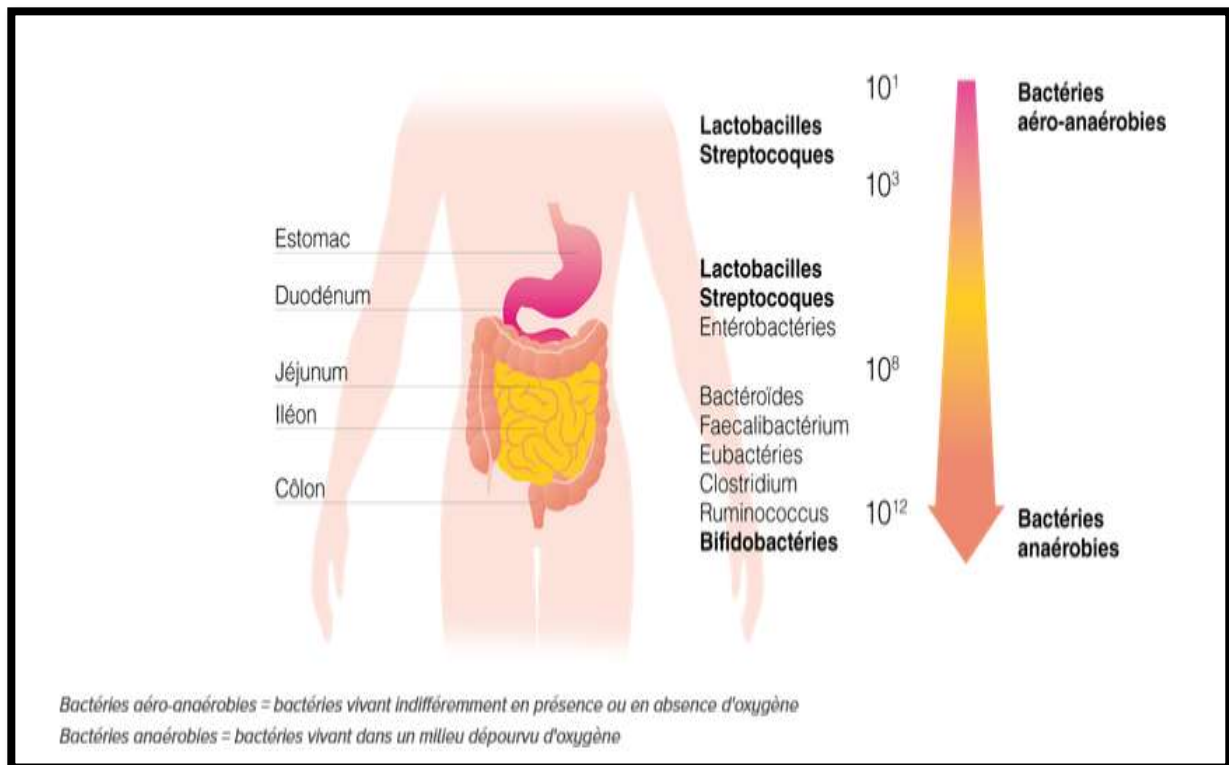


Figure 1 : Concentration en bactéries le long du tube digestif [4]

- **2-Méthodes d'étude :**

- **2.1-Culture bactérienne :**

La culture microbienne a été dans l'histoire de la microbiologie la première technique permettant d'avoir une compréhension de microbes, une description de leurs caractéristiques phénotypiques ainsi que leurs capacités métaboliques. Étant une approche longue, ennuyeuse et coûteuse, les microbiologistes l'ont progressivement abandonnée à la suite de l'apparition des méthodes moléculaires, à la fin du XX^e siècle [4].

Les premiers milieux de culture ont été développés empiriquement, en utilisant des composants environnementaux. Dans l'ensemble, le choix des nutriments, de l'atmosphère, de la température et du temps d'incubation sont les éléments indispensables qui déterminent la croissance et la multiplication des bactéries.

Cependant, la majorité des bactéries intestinales sont anaérobies strictes et ne résistent pas longtemps en présence d'oxygène. Malgré le développement de techniques de culture in vitro

permettant l'anaérobiose ,les chercheurs n'ont pu prendre en compte qu'environ 30 % au maximum des microorganismes cultivés pouvant être observés et énumérés au microscope [3]. Cette méthode d'analyse reste largement utilisée principalement dans la détection de sensibilité de différentes bactéries à un type d'antibiotique donné. Néanmoins, les capacités limitées d'identification liées au manque de données sur les conditions de croissance de certaines bactéries, la sélectivité des milieux utilisés ainsi que le stress dû aux conditions de culture sont les limites majeures qui ont rendu la réalisation d'une culture pure assez compliquée [5].

2.2-Méthodes moléculaires :

Récemment, de nouvelles méthodes ont été développées afin d'enrichir les connaissances sur cet organe acteur clé de santé humaine mais auparavant négligé. Il s'agit d'outils moléculaires indépendants des techniques de culture. En effet, l'arrivée de l'identification et caractérisation des bactéries par séquençage de la petite sous unité ribonucléique ribosomique 16S (ARNr 16S) a permis une étude phylogénétique et taxonomique de la communauté microbienne .

Parmi les méthodes basées sur l'analyse de l'ARNr 16S, on retrouve entre autres :

- Méthode de pyroséquençage permettant un séquençage rapide et à moindre cout que celui généré par la méthode de Sanger car elle ne nécessite pas de clonage, donc une lecture directe de la séquence obtenue après séquençage. Il permet une analyse globale du microbiote intestinal et une meilleure résolution taxonomique puisque l'identification peut atteindre un genre ou une espèce.
- Méthode d'empreintes génétiques générant un profil d'acide désoxyribonucléique (ADN) de communauté microbienne dans chaque échantillon .Cet approche est essentiellement utilisée à des fins de comparaison en se basant sur l'électrophorèse en milieu dénaturant (DGGE) qui dénature le gène amplifié par PCR ,et sur le polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (TRFLP)mais cette technique présente une limite de détection élevé.
- Technologie de puces à ADN spécialement basée sur l'hybridation et conçu pour le criblage à haut débit de communauté microbienne. Les régions codant pour l'ARNr 16S sont amplifiées par la réaction de polymérase en chaîne (PCR), marquées par fluorescence puis mises en contact avec des sondes de fragments d'ADN connue. La

fluorescence résultant de cette hybridation est détectée et l'intensité du signal représente le niveau d'expression du gène correspondant.

- la PCR quantitative et l'hybridation in-situ couplée à la cytométrie en flux pour analyse de résultats (FISH : Fluorescent In-Situ Hybridization) : ces techniques accordent une identification de bactéries recherchées à l'aide de sondes spécifiques et posent donc des limites dans le cas de l'identification de nouvelles espèces bactérienne [6].

2.3-Métagénomique :

Cette technique représente l'avancée la plus récente dans le développement de l'analyse du microbiote intestinal, elle permet un séquençage direct de l'ADN microbien extrait à partir d'un environnement donné sans obligation d'étape d'amplification préalable suivi d'un assemblage et d'une analyse bio-informatique du ou de génomes séquencés. Cette technique nous renseigne sur la diversité et l'abondance relative de la population microbienne, également nous fournit une prédiction partielle sur les fonctions réalisés par les différents gènes [7].

Ainsi, malgré les progrès considérables que la métagénomique a permis pour étendre la définition du répertoire, une grande partie de ce dernier, dénommée usuellement la «*dark matter*» et qui correspond à un nombre incalculable de séquences nucléotidiques n'étant assignées à aucun microorganisme connu, résiste à cette avancée technologique et demeure totalement inconnue [8].

D'autres techniques d'analyse des protéines (métaprotéomique), et des métabolites (métabolomique) se sont également améliorées et ont été appliquées dans des études sur le microbiome et la comparaison des différents profils protéiques et métabolique des échantillons. La combinaison des résultats de ces différentes approches peut aider à élucider les rôles écologiques des microbes dans notre corps, ce qui a suscité l'intérêt des chercheurs et industriels à lancer différents programmes pour l'étude du microbiome humain :

- Le consortium Human Microbiome Project (HMP) lancé par le National Institutes of Health des États-Unis qui s'intéresse à la caractérisation des communautés microbiennes dans le corps humain ainsi que leur relation avec la santé et les maladies humaines en comparant les bases les données de bases du microbiote d'adultes «en bonne santé» à celle des patients.

- Le consortium européen du METAgenomics of the Human Intestinal Tract (Meta-HIT) lancé par la commission Européenne qui permet d'étudier de manière approfondie les gènes microbiens dans l'intestin humain et leurs relations avec la maladie, afin de comprendre les mécanismes de développement de la maladie, principalement les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et l'obésité [9].

• 3-Composition :

Il est aujourd'hui admis que chaque individu a sa propre signature microbienne qui s'installe depuis la naissance et qui se modifie tout au long de la vie. En effet, l'analyse métagénomique du microbiote intestinal a permis de classer les individus en 3 grands phylas bactériens [10]:

- **Les *Firmicutes*** : il est le plus abondant, représenté par les bactéries à Gram Positif (*Clostridium leptum*, *Foecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus faecalis*...)
- **Les *Bacteroidetes*** : ils partagent la dominance avec les *Firmicutes* et présentent 10 à 30% des bactéries totales représenté par les espèces du genre *Bacteroides* qui sont des bactéries sous forme de bacille gram négatif anaérobie et le genre *Prevotella*.
- **Les *Actinobacteria*** : il est moins détecté que les 2 premiers groupes et représente en général moins de 10 % des bactéries totales, représenté par celles du genre *Bifidobacterium*.

En outre, Ils ont aussi pu caractériser des espèces de *Proteobacteria* contenant l'ordre des *Entérobacterales* qui sont des bactéries anaérobies facultatives que l'on identifie en faible quantité, ainsi que des représentants des *Streptococques* et *Lactobacilles* [11].

La flore digestive comprend aussi des *Archaea*, l'espèce *Methanobrevibacter smithii* étant clairement la plus représentée, divers protozoaires (surtout des amibes, par exemple des espèces *Entamoeba dispar*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba moshkovskii*, *Endolimax nana* ou *Iodamoeba butschlii* et des levures, avec surtout des représentants du genre *Candida* [12].

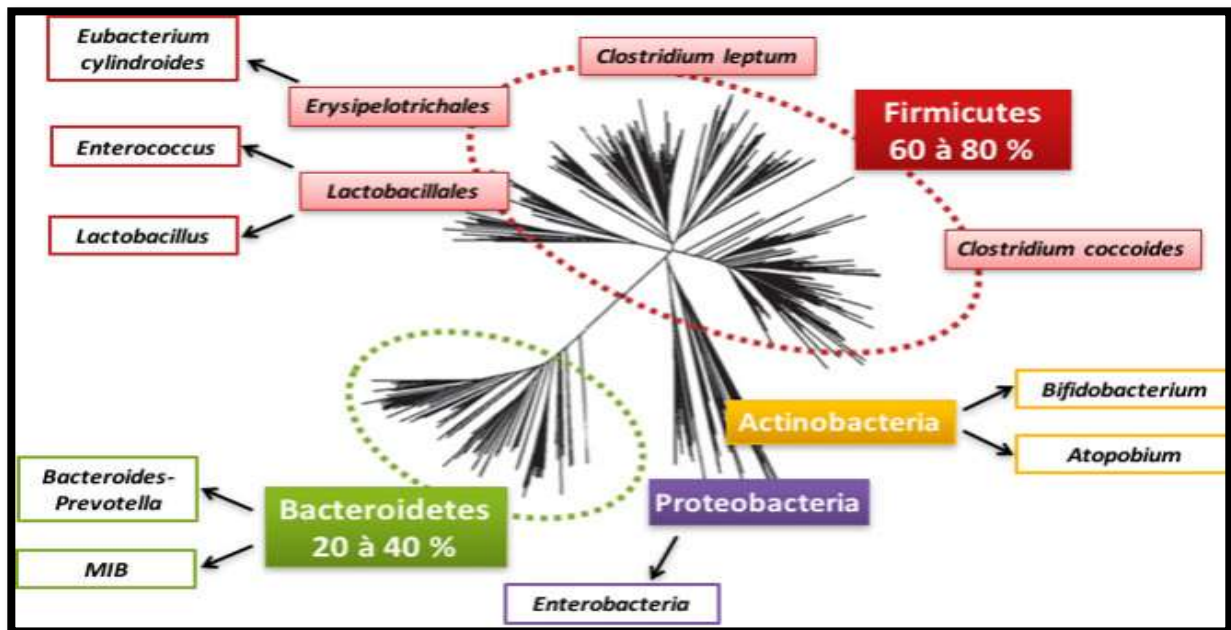


Figure 2 : Arbre phylogénétique représentant les différents sous-ensembles (phyla) des groupes bactériens composant le microbiote intestinal [14]

• 4-Fonctions :

Il est désormais reconnu mondialement que le microbiote intestinal joue un rôle primordial dans notre santé, il peut même être considéré comme un véritable organe caché à part entière. Il a été avéré depuis longtemps pour sa contribution à notre approvisionnement énergétique en raison de la fermentation des résidus indigestes par les enzymes digestives (principalement les fibres), le microbiote intestinal a également subvenu à nos besoins en vitamines et en micro-constituants. Plus récemment, le rôle du microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire est révélé [13].

4.1-Fonction Protectrice :

Notre système digestif est une entrée parfaite de micro-organismes, produits chimiques et toxines que nous digérons chaque jour. Cependant, la présence d'une couche bactérienne tapissant la surface de l'épithélium intestinal nous offre une barrière naturelle contre tous types d'envahisseurs. Cette barrière est à la fois physique et chimique. La composante physique se manifeste par la présence d'entérocytes, cellules majoritaires pourvues de villosités et liées les

unes des autres par des jonctions serrées assurant l'étanchéité des compartiments extérieur et intérieur de l'organisme et empêchant la diffusion de fluides entre les cellules [14]. Pareillement, le mucus intestinal fournit par les cellules caliciformes couvrant l'épithélium participe à cette protection physique jouant un rôle de filtre principalement en fonction de la taille des molécules et microorganismes qui y parviennent, aussi il permet l'adhésion bactérienne en piégeant les bactéries avant qu'elles atteignent la muqueuse, et constitue lui-même un élément de défense vis-à-vis de cette adhésion. Le gel de mucus constitue par ailleurs une barrière chimique contre plusieurs types d'agressions. Les chaînes glycaniques ont une capacité anti-oxydante contre les radicaux libres résidents dans la lumière colique. D'autre part, les immunoglobulines A (IgA) et le lysozyme sont présents dans le gel de mucus, et coopèrent dans l'immunoprotection non-spécifique par leurs propriétés anti-bactériennes. Enfin, le mucus limite la pénétration des molécules hydrophiles grâce à la couche de phospholipides qui le recouvre, et qui est responsable de son hydrophobicité [15].

D'autres cellules épithéliales, moins abondantes, limitent la pénétration microbienne : il s'agit des cellules de Paneth qui sont retrouvées au fond des cryptes spécifiques de la muqueuse intestinale, elles sécrètent des peptides anti-microbiens, protégeant les cellules souches à l'origine du renouvellement des cellules épithéliales intestinales [16]. Elles sont limitées à l'intestin grêle et sont absentes dans le colon : cette distribution serait responsable d'un gradient de densité et diversité bactérienne le long de ce tractus [17].

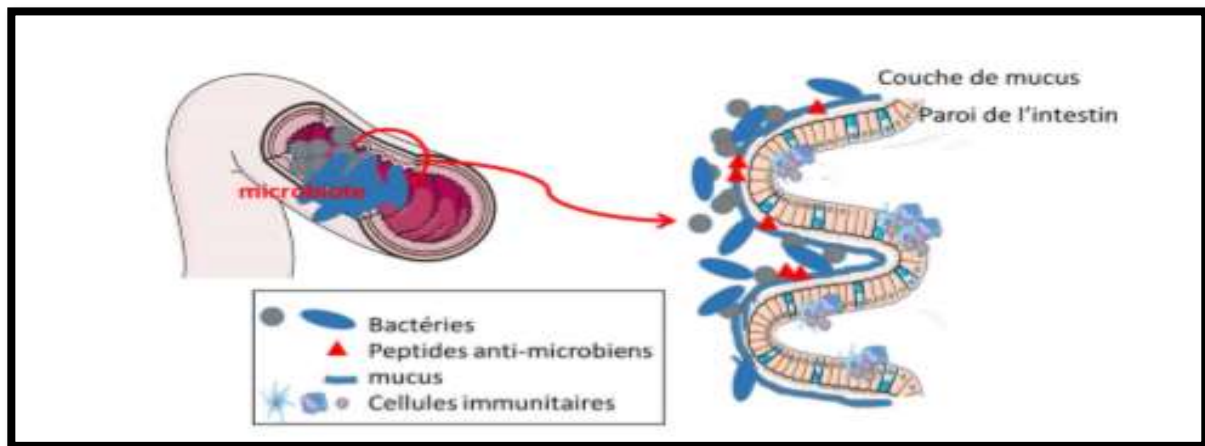


Figure 3 : Principaux acteurs qui empêchent les bactéries de pénétrer dans l'organisme [14]

En plus de former une barrière physique, ils procèdent contre les microorganismes pathogènes invasifs en produisant des substances similaires aux antibiotiques, des substances volatiles antifongiques, des substances antivirales, y compris l'interféron, le lysozyme et des peptides antimicrobiens, qui dissolvent les membranes de virus et de bactéries, et mènent le système immunitaire à réagir envers les envahisseurs.

Les bactéries bénéfiques gênent la croissance et l'activité de microbes pathogènes en produisant des acides organiques réduisant le pH près de la paroi de l'intestin à 4,0-5,0, et créant un environnement acide inconfortable à ces derniers nécessitant un environnement plus alcalin [18].

Ils empêchent également le développement excessif de bactéries pathogènes faiblement représentées. Cette fonction protectrice est obtenue grâce à deux mécanismes, d'une part il y a une compétition pour les nutriments et d'autre part une compétition pour l'oc des sites d'adhérence épithéliaux, cela signifie que les bactéries symbiotiques étant plus nombreuses et plus accoutumées à l'écosystème intestinal, vont se servir des nutriments disponibles et coloniser les emplacements vacants ne laissant que peu de nourriture et de place pour les pathogènes [19].

Le renouvellement rapide des cellules épithéliales participe aussi au maintien physique de la barrière.

4.2-Fonction Métabolique :

La flore intestinale normale est la principale source d'énergie et de nourriture pour les cellules du tube digestif. Les bactéries bénéfiques vivant sur l'épithélium intestinal digèrent les aliments, et les transforment en substances nutritives pour la muqueuse intestinale. En fait, on estime que l'épithélium intestinal tire 60 à 70% de son énergie de l'activité bactérienne. Elles ont la capacité de digérer les protéines, de fermenter les glucides, de dégrader les lipides et les fibres. Les sous-produits de l'activité bactérienne dans l'intestin sont très importants pour le transport des minéraux, des vitamines, de l'eau, et de nombreux autres nutriments à travers la paroi de l'intestin et dans le sang. L'activité métabolique la plus intense se retrouve au niveau du colon qui contient le plus grand nombre de bactéries [18].

4.2.1-Métabolisme des glucides :

Certains ingrédients de nos aliments ne peuvent être digérés par l'intestin sans l'aide de bactéries intestinales. Un bon exemple est la fibre alimentaire qui est partiellement décompensée en oligosaccharides, acides aminés, minéraux, acides organiques et autres nutriments utiles pour nourrir la paroi intestinale et la totalité du corps. Les fruits, légumes et céréales que nous consommons sont de bonnes sources de fibres.

La dégradation des polymères glucidiques requiert l'intervention de plusieurs groupes bactériens organisés en chaîne trophique. En premier, les bactéries fibrolytiques synthétisent des enzymes qui dégradent les polysides complexes en oligosides puis en oses.

Les oses libérés par cette hydrolyse sont ensuite fermentés par l'intermédiaire des bactéries glycolytiques se servant de la glycolyse pour transformer les glucides en pyruvate qui sera lui-même changé en produit final de fermentation : les acides gras à chaîne courte (acétate, propionate et butyrate), d'hydrogène (H₂) et de dioxyde de carbone (CO₂).

L'hydrogène est un métabolite intermédiaire majeur qui est, pour une grande part, réemployé in situ par la communauté hydrogénotrophe. Trois mécanismes de réutilisation de l'H₂ et CO₂ fermentaire ont été mis en évidence dans le côlon : la méthanogénèse conduisant à la formation du méthane ; l'acétogénèse réductrice, conduisant à la production d'acétate, source d'énergie pour les cellules eucaryotes ; la sulfato-réduction conduisant à la formation de sulfure d'hydrogène potentiellement toxique pour les cellules eucaryotes [20].

Alors que les acides gras à chaîne courte (AGCC) forment une source énergétique pour tout l'organisme, et stimulent les échanges d'eaux et de minéraux, en contribuant notamment dans l'absorption colique du sodium. En particulier, le butyrate est capable d'exercer un puissant stimulus pro-absorbant sur le transport intestinal de chlorure de sodium NaCl et un effet anti-sécrétoire vers la sécrétion de CL⁻, il diminue l'inflammation par activation des lipoxygénases. Il est également utilisé pour ses effets anticarcinogène entraînant une inhibition de prolifération et une induction de l'apoptose de cellules tumorales [21] . L'acétate est utilisé comme précurseur pour la synthèse du cholestérol et d'acides gras à chaîne longue dans le foie, il aurait une action au niveau cérébral par action dans l'hypothalamus, sur les mécanismes régissant l'appétit. Le propionate a un rôle dans le métabolisme lipidique via la réduction de la lipogénèse, l'inhibition de la synthèse du cholestérol et l'activation de récepteurs spécifiques comme les

GPR41 et GPR43. Il pourrait ainsi réguler la libération d'hormones de la satiété et les mécanismes anti-inflammatoire [20].

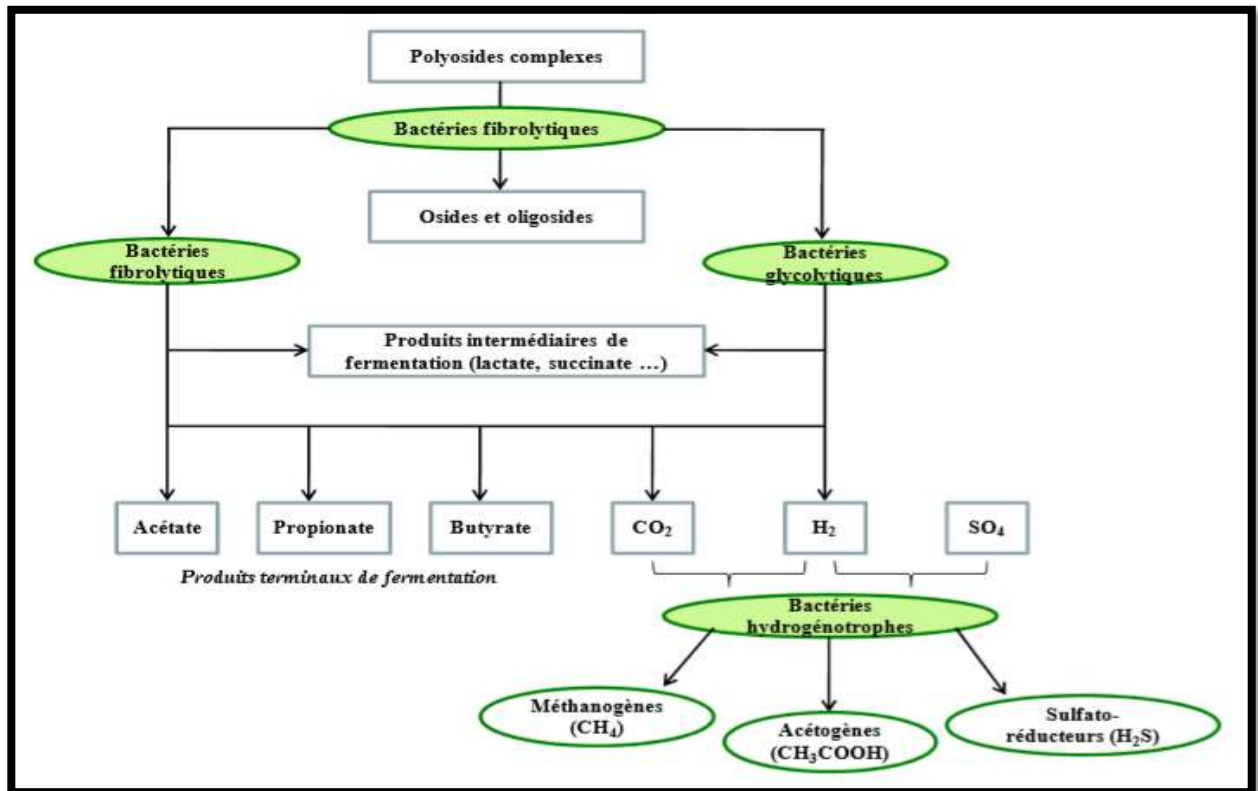


Figure 1 : Chaîne trophique de dégradation des glucides dans le côlon [24]

4.2.2-Métabolisme de protéines :

Le métabolisme protidique est quantitativement moins important que celui des glucides, en particulier dans le colon proximal, mais il est fondamental car les protéines représentent la principale source azotée des bactéries coliques.

En premier temps, la dégradation des protéines dans le colon par des enzymes protéolytiques entraîne la formation de petits peptides qui seront métabolisés en acides aminés utilisables pour la croissance des bactéries n'assimilant pas directement l'azote peptidique. Ensuite, la fermentation d'acides aminés met en jeu des réactions d'oxydation et de réduction qui aboutiront à la formation d'AGCC (isobutyrate, 2-methylbutyrate, isovalerate), et de métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénol, indole, amine, ammoniac).

L'ammoniac est majoritairement issu de la désamination des acides aminés, il constitue la source d'azote préférentielle pour les bactéries coliques qui participeront à la synthèse de protéines, ou bien il passera dans la circulation portale et rejoindra le foie afin d'être transformé en urée et éliminé dans les urines. Les composés phénoliques et indoliques issus de la voie de décarboxylation d'acides aminés aromatique (tyrosine, tryptophane) sont généralement absorbés et détoxifiés par les cellules coliques pour être excrétés dans les urines [11].

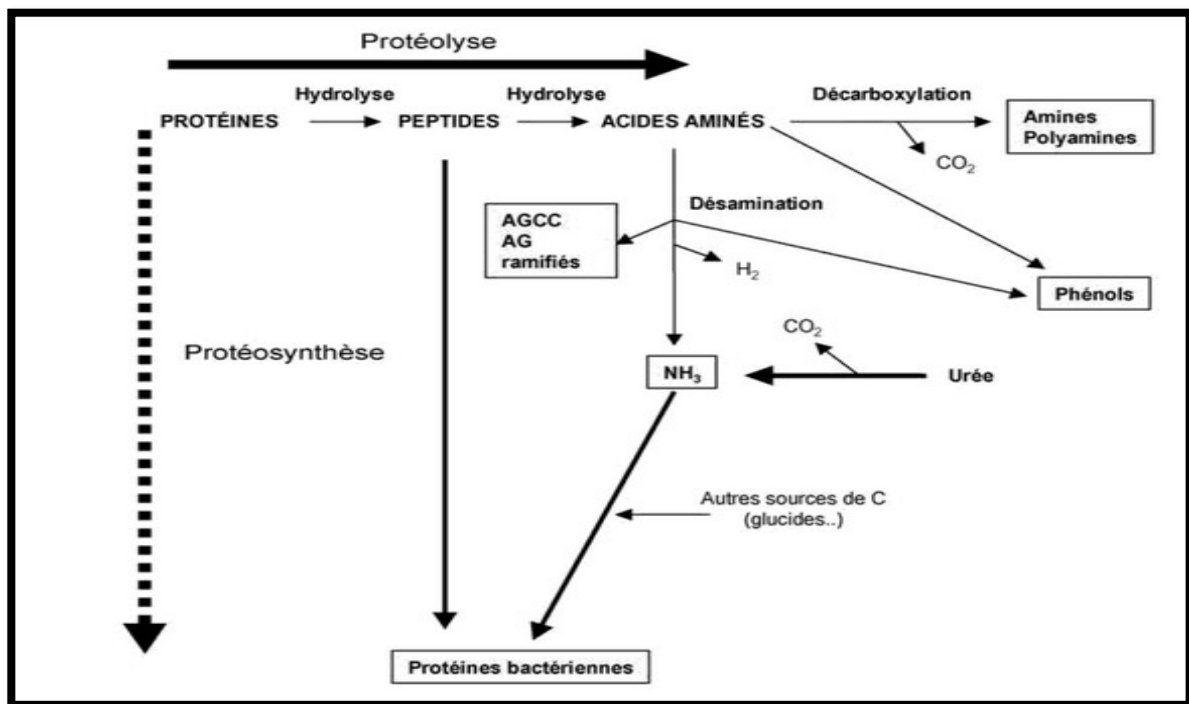


Figure 2 : Métabolisme microbien des protéines dans le côlon [24]

4.2.3-Métabolisme de lipides :

Une quantité de 5 à 8 grammes de lipides atteignent le colon chaque jour auxquels s'ajoutent les lipides bactériens et ceux provenant de la desquamation des colonocytes. De nombreuses espèces bactériennes possèdent des lipases leur permettant l'hydrolyse des triglycérides à chaînes longues. Les acides gras subissent multiples modifications telles que l'hydrolyse, l'oxydation et la réduction de la part du microbiote, cependant seuls les AG insaturés à 18 atomes sont réduits tandis que les AG insaturés de 20 ou 22 atomes ne seraient pas métabolisés. De plus, les bactéries à Gram(+) possèdent des activités phospholipasiques. Pour une quantité similaire de lipides arrivant au côlon, les métabolites formés se distinguent d'un individu à

l'autre compte tenu de la composition de son microbiote, ce qui pourrait justifier en partie pourquoi les individus répondent différemment à un régime riche en lipides.

En outre, le côlon encaisse jusqu'à 1 g par jour de cholestérol dont 70 % découle de la bile, 20 % de la fraction de l'alimentation non absorbée au niveau de l'intestin grêle et les 10 % restants de la desquamation des muqueuses intestinales. Par ailleurs, le cholestérol est métabolisé en coprostanol non absorbable par l'intestin et éliminé par les fèces. Toutefois, les acides biliaires primaires, produit de transformation du cholestérol par le foie, ont un rôle important pour s'assurer que les taux de cholestérol, de graisses alimentaires et de vitamines liposolubles de l'intestin grêle soient solubles et absorbables. Ces acides biliaires sont ensuite conjugués à la glycine ou à la taurine et absorbés au niveau de l'iléon distal afin de suivre le cycle entéro-hépatique en rejoignant la veine porte pour atteindre le foie où ils seront à nouveau excrétés dans la bile. Néanmoins, une partie de ces acides biliaires (5%) s'évadent à ce mécanisme et sont déconjugués par le microbiote pour être convertis en acides biliaires secondaires et rejetés [22]. Cette activité d'hydrolyse du microbiote sur les acides biliaires peut alors réduire l'absorption et augmenter l'excrétion des acides biliaires et ainsi influencer sur le niveau de lipides sériques. Les acides choliques et chénodésoxycholiques sont respectivement convertis en acides désoxycholiques et lithocoliques, pouvant posséder des effets carcinogènes sur la muqueuse colique. En revanche, l'acide ursodésoxycholique est largement utilisé pour ses effets protecteurs dans le traitement des lithiases et cirrhoses biliaires [23].

Les hormones stéroïdes et des xénobiotiques suivent les mêmes voies métaboliques avec conjugaison hépatique, déconjugaison bactérienne colique et circulation entéro-hépatique [14].

4.2.4-Biosynthèse des vitamines :

Les vitamines sont des éléments indispensables au bon fonctionnement du corps. Dans la plupart des cas notre organisme est incapable de les synthétiser, elles doivent être fournies de manière exogène par l'alimentation.

Certaines bactéries anaérobies facultatives (*E.coli*, *E.aerogenes*) sont capables de synthétiser in vitro un large éventail de vitamines (biotine, riboflavine, acide pantothénique, pyridoxine et vitamine K). Des bactéries anaérobies strictes (*C.butyricum*, *Veillonella sp.*) sont capables de synthétiser la vitamine B12, d'une grande utilité pour la croissance locale bactérienne [24].

4.2.5-Synthèse des neurotransmetteurs :

Elles synthétisent également des neurotransmetteurs permettant une connexion permanente avec le SNC, telles que la sérotonine qui est produite à 95% dans notre intestin, mais aussi du GABA, de la dopamine, de la noradrénaline, du glutamate et de l'acétylcholine [25]. Les effets de ces derniers seront discutés dans la suite de cette thèse.

4.3-Fonction immunitaire :

La population du tube digestif avec une flore bactérienne saine joue un rôle crucial dans la maturation appropriée du système immunitaire.

Le tube digestif constitue une véritable porte d'entrée aux micro-organismes extérieurs. Le système immunitaire périphérique comporte des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), dans le cas de la muqueuse intestinale ces tissus sont dénommés GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). Ce dernier constitue le principal support du système immunitaire au niveau du tube digestif et sa fonction première est de protéger l'organisme contre l'invasion par des microbes ou des parasites ingérés. Plusieurs structures composent le GALT, des structures organisées, telles que les plaques de Payer ou les ganglions mésentériques, mais également des structures diffuses, comme les follicules lymphoïdes isolés [26].

Ce dernier peut être séparé en deux composantes. D'une part une composante innée qui peut donner une réponse immédiate mais non spécifique, comme l'élimination d'agents infectieux par des macrophages. Celle-ci fait appel aux cellules présentatrices de l'antigène de la *lamina propria* ainsi qu'aux peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules de Paneth, et résulte de l'interaction entre les récepteurs PRR (*Pattern Recognition Receptor*) exposés par les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales, et des structures moléculaires microbiennes appelées motifs associées aux pathogènes (*Pathogen Associated Molecular Pattern*, PAMP). Parmi ces PAMP, véritables signatures moléculaires de micro-organismes, on retrouve le lipopolysaccharide (LPS) présent chez les bactéries à gram négatif ou la flagelline pour les bactéries flagellées, ils sont donc d'origine et de nature très variée. Les récepteurs de

l'immunité innée (PRP) renferment des récepteurs transmembranaires : Toll-like receptors (TLR) regroupant une grande variété de PAMPs bactériens, fongiques, parasitaires et viraux, des récepteurs cytoplasmiques NOD-like receptors (NLR), les RIG-I-like receptors (RLR) pour la détection des ARN viraux. Enfin, les C-type lectin-like receptors (CLR) reconnaissant les motifs hydrocarbonés (sucres) contenus principalement dans les parois fongiques [14].

L'activation de ces PRR induit une cascade de signalisation cellulaire selon différentes voies, dont NFκB, qui active ou module la réponse immune. Des peptides anti-microbiens peuvent être produits par les cellules épithéliales, des cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées par les cellules lymphoïdes innées et s'en suit souvent le recrutement de polynucléaires neutrophiles et macrophages [14].

Par contre, si les récepteurs jugent que le LPS décelé n'oblige pas le déclenchement d'une réponse immunitaire, la bactérie libératrice de LPS n'est pas rejetée. Cette tolérance envers nos bactéries intestinales est donc un équilibre fragile ; tout bouleversement du microbiote peut engendrer une dérégulation et mener à une activation anormale du système immunitaire [27] .

Les Bactéries Filamenteuses Segmentées (SFB), installées dans l'iléon et appartenant à la famille de *Clostridium*, sont de puissants inducteurs de cellules effectrices TH17, produisant de faible quantité d'interleukine 17 (IL-17) et d'interféron gamma (IFN-γ) donc une inflammation à bas bruit, suffisante pour éliminer des germes compétiteurs potentiellement pathogènes et créer leur propre microniche au sein des muqueuses, mais trop faible pour induire des dommages intestinaux [28]. Ils sont nécessaires à la maturation de la barrière immune intestinale et pulmonaire et induisent la production d'IgA et l'activation de lymphocytes T (LT) pro-inflammatoires et régulateurs, ils favorisent également l'activation et l'engagement des lymphocytes intra-épithéliaux, impliqués dans les défenses anti-virales des cellules épithéliales muqueuses [29]. En outre, il s'est avéré que ces bactéries sont impliquées dans le processus de croissance et maturation squelettiques normales en stimulant l'immunité hépatique à produire des facteurs influençant le métabolisme osseux comme la lipocaline-2. De ce fait, la modulation des taux de SFB pourrait limiter les risques de fractures et d'ostéoporose liés au vieillissement [30].

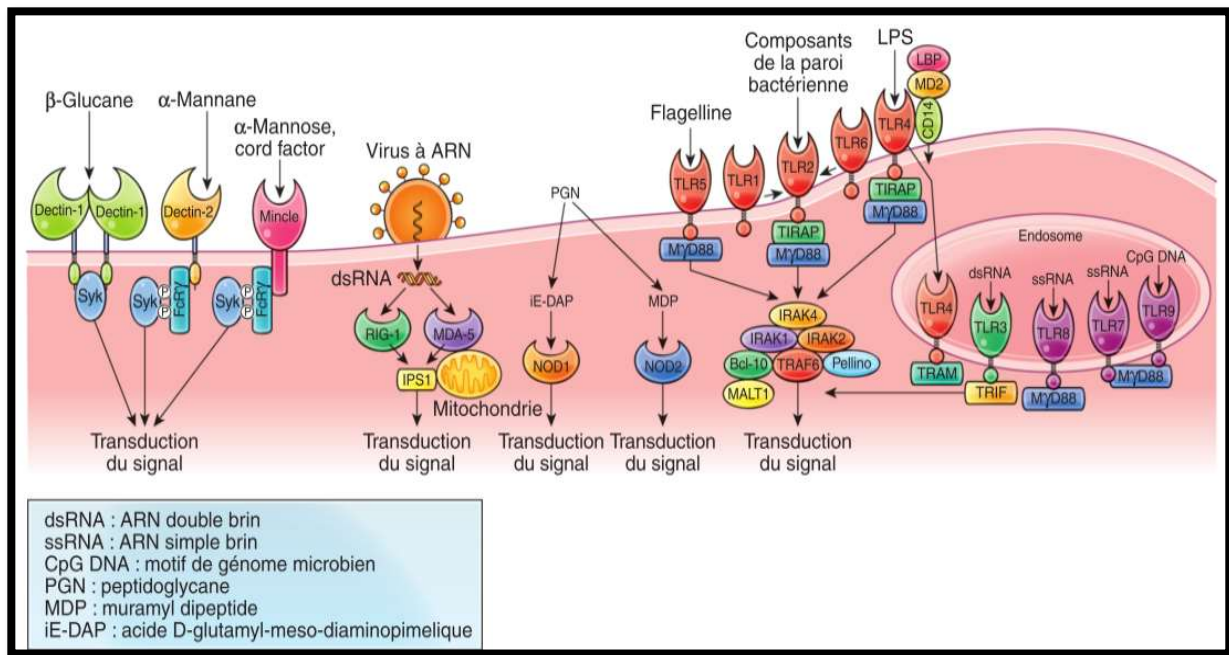


Figure 3: Principaux récepteurs de l'immunité innée (PRR) [16]

D'autre part la réponse adaptative, est plus lente, car elle nécessite une reconnaissance spécifique de l'agent infectieux, mais qui apporte une protection spécifique et durable, notamment par la production d'anticorps. Cette dernière est dirigée par les lymphocytes qui seront alors mises en fonction et prendront d'après l'environnement inflammatoire soit un phénotype pro-inflammatoire (LT effecteurs Th1 Th2 et Th17) soit un phénotype anti-inflammatoire (lymphocytes régulateurs Treg) [29]. Les lymphocytes effecteurs Th 17, secrètent les interleukines IL-22. Ces interleukines contribuent alors à la stimulation de la production de peptides anti-bactériens par les entérocytes et les cellules de Paneth [31].

L'activation des lymphocytes T nécessite la présentation d'antigène par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'Ag (CPA) selon trois voies [14] :

- Par les cellules M localisées au niveau des plaques de Peyer et des nodules lymphoïdes, présentant de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant un contact étroit avec les CPA.
- Par les cellules dendritiques de la lamina propria qui ont des prolongements étendus dans la lumière intestinale, elles migrent ensuite vers les ganglions mésentériques, et induisant ainsi si nécessaire la production d'IgA par les plasmocytes [32].

- Par les cellules épithéliales : voie minoritaire, présentent ensuite les antigènes directement aux lymphocytes par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) : lymphocytes B producteurs d'IgA.

Toute cette organisation permet d'un côté de booster des réponses non inflammatoires et tolérogènes vis-à-vis de la quasi-totalité des antigènes environnementaux et de notre flore commensale et, d'un autre côté, de concevoir des réponses adéquates et très régulées contre des antigènes pathogènes, pour sauvegarder l'homéostasie de nos muqueuses [26].

Le rôle du microbiote intestinal dans l'immunité de l'hôte a été appréhendé grâce à une comparaison entre des modèles de souris axéniques (caractérisés par une absence totale de bactéries) et leurs homologues élevés classiquement en animalerie. Dans ces études, les souris exempts de germes présentaient de nombreuses anomalies au niveau de leur système immunitaire intestinal, mais aussi au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques qui n'étaient pas structurés et présentaient des zones lymphocytaires atrophiées.

Au niveau intestinal, on a remarqué un taux faible de plaques de Peyer avec un développement incomplet : elles contiennent moins de centres germinatifs nécessaires à la maturation et différenciation des lymphocytes B, moins de cellules Met de lymphocytes T. Aussi, on remarque la présence d'une *lamina propria* moins riche en lymphocytes intra-épithéliaux LT CD4⁺ et en plasmocytes producteurs d'IgA, une production d'immunoglobulines sériques (IgG) et de cytokines limitées[33].

Le microbiote intestinal module également l'abondance des cellules Type Natural killer (NK) invariante, un sous-ensemble unique de cellules T qui exprime une chaîne α du récepteur des cellules T invariante. Ces cellules favorisent l'inflammation, car après l'activation, elles sécrètent des chimiokines et cytokines pro-inflammatoires T helper 1 (TH1) et TH2, y compris l'interféron- γ , IL-2, IL-4, IL-13, IL-17A, IL -21 et facteur de nécrose tumorale. On détecte qu'il y a plus de cellules iNKT dans le côlon de souris exemptes de germes que dans le côlon de souris classiquement élevées, ce qui suggère que le microbiote intestinal favorise l'homéostasie en réduisant le nombre de ces cellules pro-inflammatoires [34].

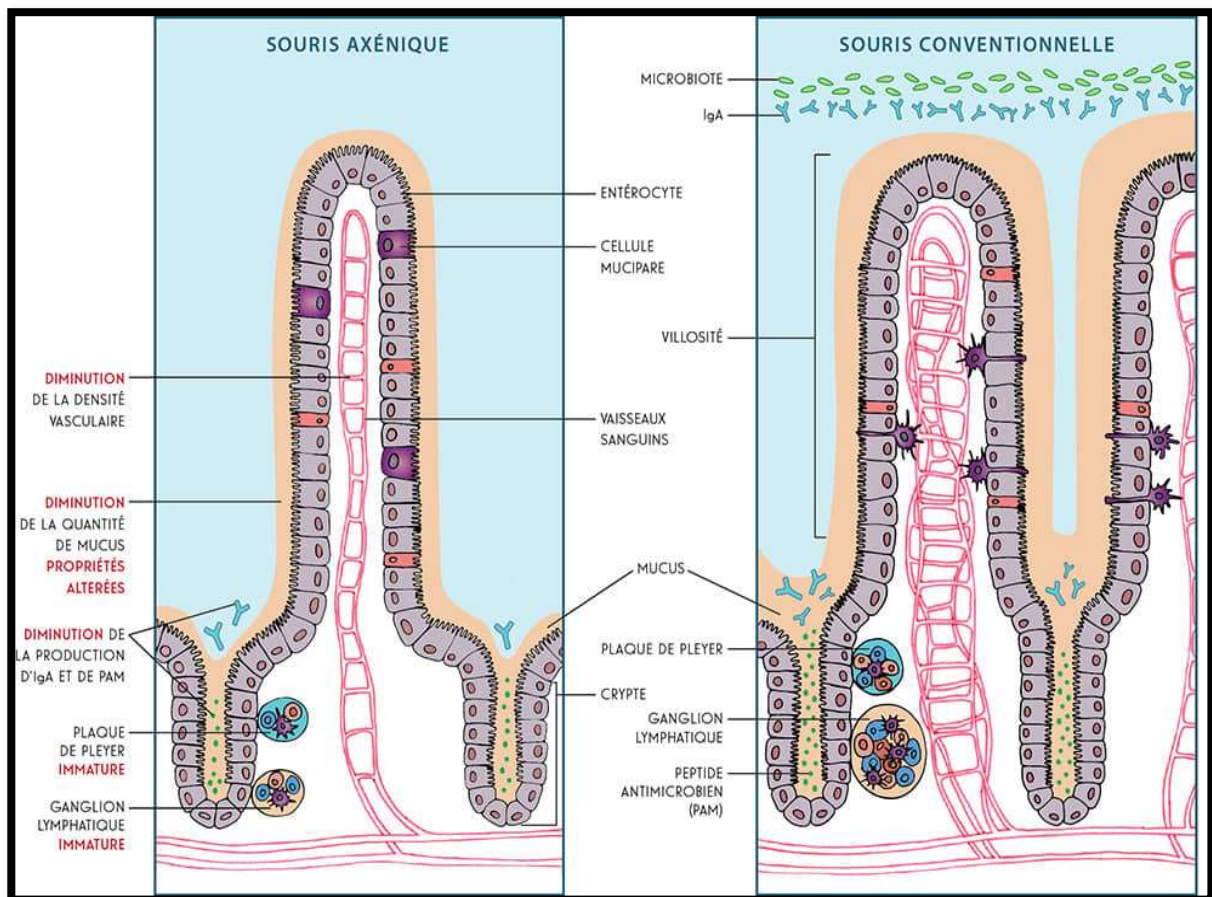


Figure 4 : Rôle du microbiote dans la maturation du système intestinal [35]

Parmi les immunomodulateurs renforçant et stimulant le système immunitaire, une substance appelée Muramil Dipeptide est retrouvée dans la paroi cellulaire des *bifidobactéries* (les bonnes bactéries qui peuplent en grande partie le côlon humain), celle-ci active la synthèse de l'un des groupes les plus importants de cellules du système immunitaire, les lymphocytes responsable de sécrétion des IgA qui protégera la muqueuse intestinale en détruisant et inactivant les bactéries envahissantes [18].

4.4-Fonction sur la croissance :

Le microbiote intestinal participe à la détermination de la taille définitive des individus. C'est ce que révèlent des équipes de l'Inra en collaboration avec l'Institut génomique de Lyon. Ils ont montré les effets d'une monocolonisation de *Lactobacillus plantarum* sur des souris en

condition de régime standard ou de sous-nutrition chronique en comparaison à des souris axéniques ou monocolonisées par d'autres bactéries. Les résultats ont permis de mettre en valeur que la colonisation intestinale par *L.plantarum* permet une plus forte prise de poids ainsi qu'un meilleur développement des souris, résultats comparables à celui de souris ayant une flore classique. Ces résultats interfèrent en effet avec l'IGF-1, un important facteur de croissance. Certains probiotiques pourraient donc être capables de favoriser la croissance postnatale [35].

- **5-Dysbiose :**

- 5.1-Définition :**

On désigne l'état normal du microbiote intestinal humain par le terme « normobiose ». Sur la base d'évaluations moléculaires indépendante des cultures, il paraît possible de définir des critères déterminant la normobiose. Evidemment, l'accent a été mis, pour des raisons techniques, sur l'évaluation phylogénétique de la composition, de la diversité, des espèces centrales et de la dynamique de celles-ci dans le temps et l'espace, et il est flagrant que la définition de la normobiose tirera profit de l'ajout de paramètres fonctionnels. Ce contexte permet aussi de détecter les différences spécifiques face à la normobiose, c'est-à-dire la dysbiose, qui peut être précisément explorée dans les pathologies immunitaires, métaboliques ou dégénératives [36].

Du côté des personnes en bonne santé, la composition du microbiote intestinal est très diverse, cependant les souches bactériennes protectrices y sont supérieures en nombre aux pathogènes éventuels. Les tâches sont donc mieux réparties au sein du microbiote intestinal. La perte de cette variété, combinée à l'avènement de déséquilibres entre les différentes espèces de bactéries, peut avoir des conséquences graves [37]. Une dysbiose intestinale est ainsi définie comme étant une perturbation qualitative et quantitative des différentes populations bactérienne composant la flore intestinale [38].

D'un point de vue biochimique, les dysbioses ont certaines ressemblances : le nombre de bactéries produisant des acides gras à chaîne courte, par exemple celles productrices de butyrate telles que *Faecalibacterium*, *Roseburia* ou *Eubacterium*, est diminué. Les conséquences sont

néfastes car ces bactéries renforcent la barrière intestinale et le système immunitaire et sont utiles pour se battre face aux pathogènes. Dans le même temps, la proportion de microorganismes délétères augmente, avec notamment des bactéries productrices de LPS, une endotoxine pro-inflammatoire ainsi que des microorganismes qui résistent à l'oxygène et peuvent ainsi atteindre et endommager les cellules épithéliales qui tapissent la muqueuse. Ces cellules, qui prolifèrent dans les situations de dysbiose, ont également une capacité accrue à produire du sulfure d'hydrogène, néfaste pour les cellules épithéliales [37].

5.2-Facteurs influençant la composition du microbiote :

Les motifs de ce désordre microbien sont multiples et fréquemment compliqués dans leurs processus d'action :

5.2.1-Mode d'accouchement :

Les chercheurs ont découvert qu'il existe une différence considérable entre les schémas de colonisation précoce des nourrissons nés par césarienne et ceux nés par voie basse.

Effectivement, les enfants nés par voie vaginale dévoilent un microbiote semblable au microbiote vaginal et fécal de leur mère alors que ceux nés par césarienne sont exposés à l'environnement hospitalier et au microbiote cutané de la mère. Ils ont un microbiote dépourvu d'espèces de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides* par rapport aux enfants nés par voie vaginale et colonisent par contre d'avantage de *Clostridium difficile* [39]. A côté de cette origine maternelle, la transmission manuportée par le personnel hospitalier ainsi que les conditions d'hygiène ont une certaine influence sur la composition du microbiote du nouveau-né [40].

Le terme de la grossesse apparaît pareillement exercer un rôle dans l'établissement du microbiote intestinal. Les enfants nés prématurément ont un microbiote moins diversifié et les espèces anaérobies strictes semblent s'installer plus tard que chez les nourrissons nés à terme [41]. Toutefois, cela pourrait être dus au fait que les prématurés naissent fréquemment par césarienne et demeurent hospitalisés plus longtemps dans l'unité de soins intensifs néonataux (USIN) avec habituellement un traitement antibiotique et divers traitements médicamenteux administrés.

Cela a des conséquences potentielles sur le système immunitaire et a un risque de développer diverses pathologies (allergies, infections, diabète de type 1...). Aussi la naissance par césarienne est associée à un risque plus élevé de développer une maladie inflammatoire de l'intestin et une maladie coéliquaue [39].

5.2.2-Mode d'allaitement :

Depuis la naissance, les effets de l'alimentation sur le microbiote se révèlent avoir des dissimilitudes d'adaptation microbiologique distinguant les nouveau-nés allaités de ceux nourris par préparations infantiles. Les comparaisons rapportent que les nourrissons allaités qui se servent du colostrum, du lait maternel et de microbiote cutané de la mère ont tendance à contenir une population plus régulière de microbes intestinaux notamment les *Bifidobactéries* et les *Lactobacillus*, tandis que les nourrissons nourris au lait artificiel présentent des proportions plus élevées de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterobacteria* et *Veillonella* spp [39].

Le lait maternel, à l'opposé du lait de vache, est très riche en lactose. Le lactose entraîne une importante production d'acide lactique par l'intermédiaire du métabolisme microbien, ce milieu acide va encourager la croissance des *Bifidobactérium* et *Lactobacillus*. En outre, Les oligosaccharides (prébiotiques) du lait maternel sont bifidogènes, et il se distingue par sa richesse en bactéries commensales comme des Staphylocoques, Streptocoques et *Bifidobactéries* [42].

Les nourrissons allaités exclusivement ont des niveaux enrichis de génomes bactériens impliqués dans la phosphorylation oxydative et la synthèse de riboflavine, de tétrahydrofolate, de biotine et d'amylase. Ils ont aussi une proportion relativement plus élevée d'acétate par rapport aux autres AGCC, contrairement à ceux allaités au lait artificiel [43].

5.2.3-Traitement médicamenteux :

L'antibiothérapie est l'essentiel facteur de risque lié à l'altération du microbiote intestinal. L'absence de spécificité attribuée à certains antibiotiques peut être responsable de multiples désordres notamment au niveau des différents microbiotes d'un organisme. Une étude a observé

que les traitements à base d'antibiotiques réduisent la variété du microbiote fécal des nouveau-nés et retardent la colonisation par des espèces, considérées comme ayant des effets favorables, telles que les *lactobacilles* et les *bifidobactéries*. De plus, ces traitements durant les premiers mois de vie favorisent la colonisation par des pathogènes opportunistes résistant aux antibiotiques [44]. Par ailleurs, plusieurs modèles d'animaux traités par des antibiotiques montrent un phénotype exacerbé ou amélioré des maladies à médiation immunitaire, y compris l'asthme et le diabète de type 1, soulignant le rôle du microbiote dans le développement de maladies à médiation immunitaire.

Des études ont signalé que la prise d'antibiotiques réduit la quantité de certains métabolites cérébraux (comme la sérotonine). Et l'antibiothérapie augmenterait également l'anxiété et la dépression [45].

D'autres médicaments comme les anti-acides, les inhibiteurs des pompes à protons, ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent altérer l'environnement intestinal et donc bouleverser l'équilibre au sein du microbiote [46].

5.2.4-Régime alimentaire :

Lors de la diversification alimentaire, les différences de composition initiale du microbiote intestinal tendent à disparaître. Le microbiote va s'améliorer avec particulièrement un accroissement en *Bacteroides*, *Enterocoques* et *Streptocoques*. On considère que le microbiote est « adulte » vers l'âge de 2 ans [47].

Le changement de régime alimentaire peut modifier les types et la prévalence des espèces microbiennes dans l'intestin. Une alimentation déséquilibrée, trop salée, trop sucrée, trop grasse et trop pauvre en fibres peut mener à un épuisement de la biodiversité bactérienne. Les additifs et les produits ultra-transformés favorisent l'irritation de la muqueuse. Le manque ou l'excès des végétaux laisse le microbiote en carence de prébiotiques. L'excès de protéines cause les fermentations génératrices de méthane au niveau du colon [48].

Les changements alimentaires peuvent expliquer 57% des variations du microbiote, alors que les changements génétiques n'en expliquent que 12% [49].

5.2.5-Vieillesse :

Le microbiote des personnes âgées présente une plus grande variation interindividuelle que celui des jeunes adultes. Cette variabilité concerne l'état de santé, fragilité et comorbidité de sujet âgé ainsi que son lieu de résidence car il s'est établi que le microbiote individuel des personnes en soins de longue durée était beaucoup moins diversifié que celui des habitants de la communauté. Dès 65 ans, le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* baisse, avec une hausse de *Bacteroides* et une diminution de *bifidobactéries* dans les fèces [50].

La dysbiose liée à l'âge est le résultat de l'immunosénescence et de l'inflammaging. Le remodelage du système immunitaire modifie le contexte cytokinique au profil de cytokines pro-inflammatoires conduisant à un état inflammatoire de bas grade. Cet état inflammatoire est observé dans les maladies chroniques liées au vieillissement telles que Alzheimer, le diabète de type 2, l'ostéoporose. Le système immunitaire devient également moins tolérant aux bactéries commensales ce qui provoque une dysbiose au bénéfice de bactéries proinflammatoires [51].

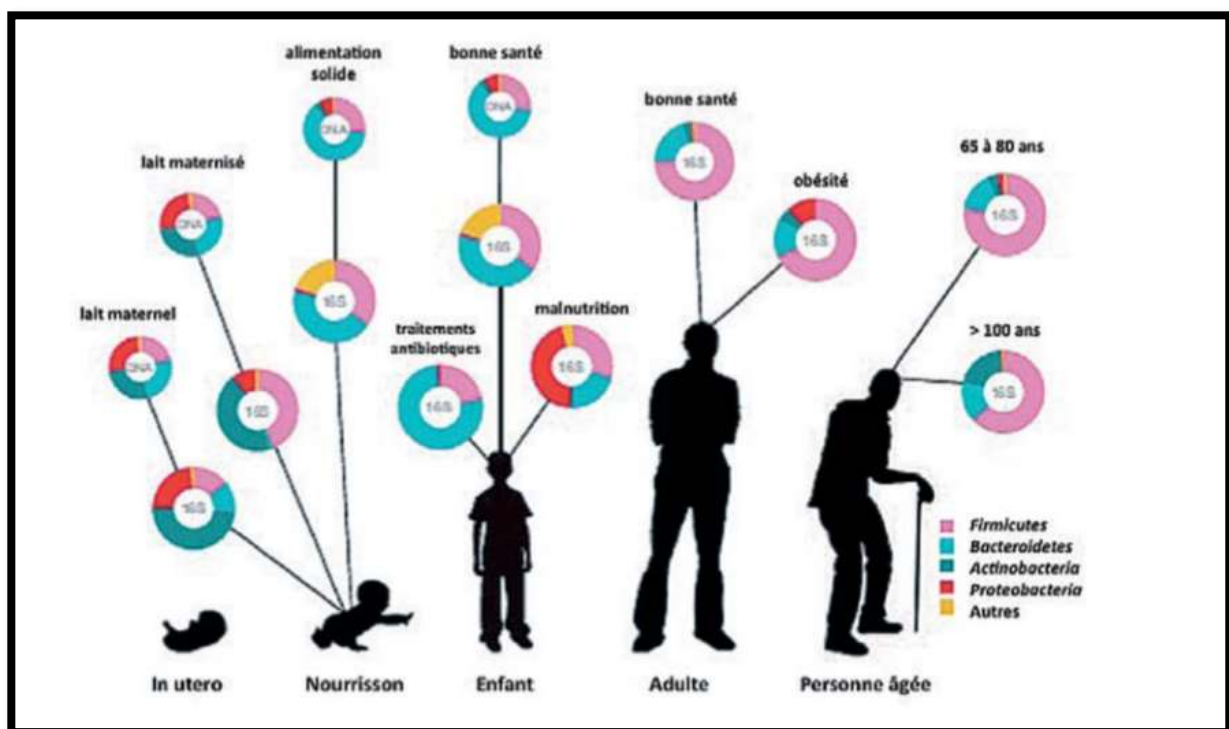


Figure 5: Répartition relative des différents phyla au sein des microbiotes intestinaux de sujets sains ou atteints de désordres métaboliques aux différentes étapes de la vie [53]

5.2.6-Stress :

Le stress semble jouer un rôle non négligeable sur l'écosystème microbien digestif, pouvant initier des désordres inflammatoires. Nous verrons par la suite que par multiples mécanismes, notamment par activation de l'axe corticotrope, un état inflammatoire de bas grade peut être généré par le stress induisant une perturbation au sein de la flore [52].

5.3-Conséquences :

Diabète, obésité, allergie, maladies inflammatoires de l'intestin, cirrhose... toutes ces pathologies sont associées à des déséquilibres du microbiote intestinal, qui ont des conséquences néfastes pour l'hôte. Elles peuvent résulter de l'excès de microorganismes délétères et/ou de l'insuffisance relative de micro-organismes bénéfiques à l'hôte.

L'altération de la composition microbiotique entraîne une modification de la perméabilité intestinale induisant une inflammation de bas grade du fait de la pénétration de molécules immunogènes dans la muqueuse, un bon exemple est le LPS. Le microbiote altéré génère un déséquilibre entre les lymphocytes Th17 et T régulateurs ce qui perturbe également l'homéostasie intestinale. Ces états inflammatoires et cette diminution de variété bactérienne sont caractéristiques des pathologies inflammatoires de l'intestin (MICI) ainsi que de celles métaboliques. Nous verrons également l'implication de pathologies liées au stress comme l'anxiété, la dépression, et leur lien avec une inflammation chronique intestinale [53]. L'impact du microbiote dans la communication entre le cerveau et l'intestin qui en résulte sera abordé en deuxième partie.

Tableau I : Pathologies psychiques associées à des dysbioses du microbiote intestinal[55]

Pathologies	Observations pertinentes dans l'empreinte microbienne
Dépression	✓ ↑ <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> . ✓ ↓ <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>

Parkinson	✓ ↑ <i>Bacteroides, Roseburia</i> ✓ ↓ <i>Blautia, Coprococcus, Dorea, Oscillospira, Akkermansia</i>
Troubles du spectre autistique	✓ ↑ <i>Streptococcus, Clostridiales, Comamonadaceae, Akkermansia, Rhosococcus, Oscillospira, Desulfovibrio, Corynebacterium, Dorea, Lactobacillus</i> ✓ ↓ <i>Firmicutes, Faecalibacterium, Ruminococcus, Proteobacteria, Fuscobacteria, Verrucomicrobia, Bifidobacterium, Neisseria, Parabacteroides, Veillonella</i>
Troubles de déficit d'attention et d'hyperactivité	✓ ↑ <i>Actinobacteria</i> ✓ ↓ <i>Firmicutes</i>
Alzheimer	✓ ↑ <i>Blautia, Phascolarctobacterium, Gemella, E.coli, Shigella</i> ✓ ↓ <i>Ruminococcaceae, Turicibacteraceae, Peptostreptococcaceae, Clostridiaceae, Mogibacteriaceae</i>

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont des pathologies digestives organiques regroupant la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, et la maladie cœliaque. Ils se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif.

Dans la maladie de Crohn, cette inflammation peut être trouvée partout au niveau du système digestif, de la bouche à l'anus, pourtant elle est localisée le plus souvent au niveau de l'intestin. Il a été observé chez les patients atteints de MICI et de manière encore plus marquée chez les patients souffrant de maladie de Crohn, que la concentration en bactéries du microbiote est significativement plus élevée par rapport à des sujets témoins. Une instabilité du microbiote au

cours du temps, une restriction de la biodiversité et la présence de bactéries inhabituelles sont également notés. De plus, la concentration en bactéries augmente avec la sévérité de la maladie. Des études ont montré que la concentration de la bactérie *F.prausnitzii* (bon indicateur d'une muqueuse colique saine) est diminuée dans les fèces et le mucus intestinal des patients atteints de MICI en comparaison aux sujets sains. Ce déséquilibre est aussi marqué par une inflammation locale et une diversité globale diminuée dans la composition du microbiote. Les bactéries telles que *F. prausnitzii* semblent avoir un effet anti-inflammatoire à la fois par la production d'AGCC mais aussi direct par la production de métabolites qui inhibent la production d'IL-8 [54].

Dans la rectocolite hémorragique (RCH), l'inflammation est localisée au niveau du rectum et du côlon. Ses étiologies ne sont pas encore bien définies, mais on pense que les facteurs génétiques, les troubles du système immunitaire de l'hôte, la dysbiose du microbiote intestinal et les facteurs environnementaux contribuent à la pathogenèse de cette maladie.

Chez les personnes souffrant de RCH il a été observé que la diversité du microbiote intestinal est altérée ; Il y a une réduction des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes*. Alors que les *Proteobacteria* et *Actinomycetes* sont augmentées. Certaines bactéries comme *Akkermansiamuciniphila* sont diminuées. Il s'agit d'une des bactéries les plus abondantes du microbiote intestinal. 2 producteurs importants de butyrate de la famille des *Firmicutes* : *Roseburia hominis* et *F. prausnitzii* sont également significativement diminués dans la RCH [55].



PSYCHOBIOTIQUES



• 1. Découverte des psychobiotiques :

L'histoire commence au début des années 1900 avec les études pionnières du futur lauréat du prix Nobel Elie Metchnikoff, un scientifique russe exerçant à l'Institut Pasteur de Paris. Louis Pasteur a identifié les micro-organismes responsables du processus de fermentation, tandis que Metchnikoff a tout d'abord tenté de découvrir l'effet possible de ces microbes sur la santé humaine. En 1907, Metchnikoff a observé que les personnes vivant dans les zones rurales de Bulgarie, malgré les climats rigoureux et l'extrême pauvreté, avaient une durée de vie moyenne importante par rapport à celles des populations européennes riches. Il a également été découvert que ces villageois buvaient de la boisson au yaourt fermentée tous les jours au cours de son étude, Il a lié cela au bacille bulgare découvert par un médecin bulgare de 27 ans, Stamen Grigorov, et a suggéré plus tard que les *lactobacilles* pourraient contrecarrer les effets putréfiants du métabolisme gastro-intestinal qui ont contribué à la maladie et au vieillissement. D'ailleurs Hippocrate a déclaré 2000 ans plus tôt que «la mauvaise digestion est la racine de tout mal» [56], et a démontré que l'alimentation est la base et la clé essentielle de la santé, tout ce que nous mangeons pourrait affecter l'humeur et soulager la douleur mentale «Que la nourriture soit ton médicament et le médicament ta nourriture» [57].

Metchnikoff a également déclaré que «la dépendance des microbes intestinaux à l'égard des aliments permet d'adopter des mesures pour modifier la flore de notre corps et remplacer les microbes nuisibles par des microbes utiles», ce qui impliquerait la proposition d'une solution : traitement des microbes toxiques sous formes de microbes bénéfiques. A partir de cela, le concept « probiotique » a connu jour, Metchnikoff considérait les *lactobacilles* comme des probiotiques («probios», qui, contrairement aux antibiotiques, sont bénéfiques pour la vie de l'hôte) ; les probiotiques pourraient avoir une influence positive sur la santé et prévenir le vieillissement. L'hypothèse scientifique de Metchnikoff a favorisé la création et le développement de l'industrie laitière en France, la première en Europe, grâce à l'utilisation d'un lait fermenté obtenu à partir de *Bacillus bulgaricus* [56].

Auparavant, dans les années 1860, le médecin allemand Hermann Senator a émis l'idée que les maladies systémiques, y compris les troubles de santé mentale, pouvaient être enracinées dans des processus intestinaux [58]. En 1887, le médecin français Charles Bouchard écrivant sur les bactéries et les maladies intestinales, a qualifié le colon comme « un laboratoire de poisons ».

Il a postulé que le processus de putréfaction élaboré par les produits de dégradation chimique de l'action bactérienne sur les aliments conduit à la production des toxines qui pourraient affecter la santé physique et mentale de l'hôte. Dès lors, le modèle d'auto-intoxication a été mis en place en dévoilant qu'on était principalement empoisonné par notre corps et probablement par les bactéries pathogènes de notre intestin.

Dans la préface de la traduction anglaise (1897) des conférences de Bouchard, le médecin Thomas Oliver a annoncé que le rôle des produits chimiques bactériens intestinaux nocifs dans les maladies mentales faisait partie de la nouvelle frontière de la recherche sur l'auto-intoxication [59].

Un rapport publié dans la revue française (Medical Week) a discuté le rôle de l'auto-intoxication dans les maladies mentales. Les chercheurs ont injecté l'urine de patients hospitalisés à des animaux de laboratoire. L'urine de patients maniaques a provoqué l'excitation et des convulsions chez les animaux, tandis que l'urine des patients mélancoliques a provoqué la dépression et la stupeur. Ces résultats ont prouvé que l'auto-intoxication est probablement la cause des maladies mentales [60].

En 1909, le Dr Hubert Norman a réalisé la première étude clinique de la connexion intestin / cerveau. Il écrivit pour signaler son utilisation de lait aigre pour traiter la mélancolie, terme utilisé auparavant pour décrire ce que nous connaissons aujourd'hui sous le nom de dépression. Le cas traité par le lait aigre a retrouvé son poids, sa constipation s'est dissipée et il a commencé à lire et à s'intéresser d'avantage à son environnement. Cependant, Norman n'a fait aucune réclamation et a exposé sa position avec soin : "Les cas étaient trop peu nombreux et le traitement a été effectué pendant trop peu de temps pour me permettre de faire une généralisation, et mon seul objectif est de suggérer que cette méthode de traitement puisse faire l'objet d'un essai."

La communication de Norman a été bien reçue et quelques mois plus tard le Dr George Porter Phillips, médecin à l'hôpital psychiatrique du Bethlem Royal Hospital à Londres, a mené le premier essai de ce type. Il avait observé que ses patients mélancoliques étaient souvent constipés, pensait que cela pouvait être la cause de leur mélancolie et pensait qu'un «antiseptique intestinal» pourrait leur faire du bien. Sa petite étude ouverte sur l'impact du kéfir sur la mélancolie a été publiée en 1910 dans le Journal of Mental Science, 11 de ses 18 patients

ont été guéris et 2 autres ont montré une amélioration significative, donnant un taux de réponse global de près de 70%. Il a découvert que le *Lactobacillus* en poudre simple ne fonctionnait pas, alors qu'une formule contenant du lactosérum prébiotique contribuait à la réduction de dépression. C'est ainsi que le *L. bulgaricus* est devenu le premier psychobiotique (malgré que ce terme n'était pas encore utilisé) régulant la santé mentale [61].

Egalement, Dr Bond Stow a démontré en 1914 que les probiotiques n'étaient pas un remède mais une thérapie en cours qu'il faut garder dans l'intestin pour faire face aux germes de putréfaction omniprésents et avalés avec chaque bouchée de nourriture. Il a aussi précisé l'importance de bonnes habitudes alimentaires pour le conditionnement d'un intestin sain [57]. La *lactobacilline* (ou *Lacto-bacilline* de Metchnikoff) n'était que l'une des nombreuses préparations de *Lactobacillus* qui seraient produites commercialement pour le traitement de l'autointoxication et de ses séquelles. La première vague de produits s'est concentrée sur le *Bacillus bulgaricus* de Metchnikoff. Un autre exemple était le laboratoire Berlin Labs de New York et leurs comprimés Intesti-Fermin positionnés pour augmenter la vitalité mentale et le traitement de la neurasthénie. Berlin Labs a obtenu des publicités pleine page dans une grande variété de périodiques, déclarant que «les grandes découvertes de Metchnikoff sont désormais disponibles sous forme de comprimés» et qu'Intesti-Fermin «favorise la santé physique et mentale et fournit une véritable aide scientifique à une efficacité élevée dans la vie de tous les jours» [62].

En 1917, il y'avait déjà la prolifération de 30 différents probiotiques sur le marché. Cependant, au début des années 1920, *L. bulgaricus* a perdu de sa popularité et *L. acidophilus* était l'espèce de choix commercial et clinique. Après des publications des scientifiques de l'Université de Yale Leo F. Rettger et Harry A. Cheplin et ses collègues, ceux montrant que *L. acidophilus* peut vivre et se développer dans les intestins des humains et des animaux - tandis que *L. bulgaricus* ne le fait pas - beaucoup de ces mêmes sociétés abandonneraient complètement *L. bulgaricus* au profit de *L. acidophilus* [63].

Au cours des années 1920, il était courant de voir des publicités compétitives dans des revues médicales pour des préparations de *Lactobacillus acidophilus* acceptées par l'American Medical Association Council. Les fournisseurs de ce qui allait devenir plus tard connu sous le nom de probiotiques faisaient souvent partie de revendications fantastiques fondées sur des

produits douteux. Bien que réticent à inscrire officiellement ces remèdes en l'absence de soutien scientifique, le Conseil de l'American Medical Association on Pharmacy and Chemistry l'a fait à l'époque parce que sa propre enquête nationale auprès des cliniciens considérait les préparations de *Lactobacillus* comme ayant une certaine valeur clinique. Dans les revues médicales, la publicité se limitait largement à la viabilité des bactéries et à la valeur générale. Cependant, les témoignages dans la presse populaire étaient positifs et étonnants [58].

Même avant l'étude de 1927 de Lawrence H. James dans JAMA montrant que seulement 13 des 107 préparations commerciales de *L. acidophilus* ou *L. bulgaricus* avaient un étiquetage correct et une viabilité suffisante, il y avait des inquiétudes au sujet de la portée commerciale [64].

Finalement, un médecin a fait la une des journaux en annonçant une maladie grave développée par les microbes ingérés dans le yaourt, ce qui a permis de dénoncer le flou de la théorie d'auto-intoxication et la disparition de produits comme Intesti-Fermin à cause de manque de preuves scientifiques convaincantes, ainsi la condamnation de la première phase de ce qui sera appelé plus tard 'psychobiotiques' [62].

Personne, jusqu'en 2003, n'a osé suggérer dans une revue scientifique que l'administration de microbes bénéfiques pourrait avoir une place d'appoint pour le traitement de la fatigue et de la dépression humaine. Cependant, une revue de 2012 dans un journal de psychiatrie de premier plan, faisant référence à l'hypothèse de notre groupe, a déclaré ce qui suit : «Logan et Katzman ont d'abord proposé l'utilisation de probiotiques comme traitement d'appoint dans la gestion de la dépression. Depuis lors, il y a eu une accumulation de données provenant d'études cliniques et précliniques soutenant l'idée que les probiotiques peuvent avoir un rôle dans le traitement de la dépression » [65].

Le professeur Ted Dinan de l'University College Cork en Irlande, en 2013, a introduit pour la première fois le terme «psychobiotiques», une classe de probiotiques décrivant les microbes spécifiques qui, lorsqu'ils sont consommés, de façon adéquate, produisent des effets bénéfiques sur la santé des patients souffrant de maladies psychiques. Ces derniers sont dus essentiellement à la capacité des bactéries intestinales à produire et métaboliser une large gamme de neurotransmetteurs et de substances neuroactives présentes dans le cerveau humain comme la mélatonine, la sérotonine, la catécholamine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA),

l'acétylcholine et l'histamine qui affectent les axiomes du cerveau intestinal [66] et cela en se basant sur différents mécanismes qui seront détaillés par la suite .

Le terme « psychobiotiques » devrait également inclure les prébiotiques, qui influencent favorablement la croissance des bactéries intestinales bénéfiques. Certaines propriétés des probiotiques sont répandus parmi différentes souches, par exemple, l'amélioration du renouvellement de l'épithélium intestinal, tandis que les autres sont spécifiques à la souche, par exemple, la modulation de la fonction du SNC [67].

Bien que de nombreux probiotiques libèrent des composés neuroactifs dans certaines conditions, le terme «psychobiotiques», ne devrait être utilisé que pour les micro-organismes (et leurs souches spécifiques) qui produisent de manière prévisible des effets positifs très forts sur le cerveau et, par conséquent, sur la santé mentale et le comportement de la personne [68]. En outre, ils peuvent vraisemblablement conférer des avantages à la population de patients et même à la population à risque [69].

• 2. Développement des psychobiotiques :

Le dépistage du microbiome pour identifier les psychobiotiques putatifs implique un processus très différent du dépistage traditionnel des médicaments. Ca débute avec l'échantillonnage des matières fécales fraîches, en conjonction avec l'étalement frais des bactéries résultantes dans un milieu d'agar spécifique, et la cueillette des colonies. Ces échantillons fécaux peuvent être prélevés dans une cohorte transversale, mais cibler les individus qui résistent mieux aux mesures liées au stress pourrait être particulièrement bénéfique, en plus de choisir comme cible les souches disponibles en faible abondance chez les personnes souffrant de troubles neurologiques et psychiatriques. Les souches sont ensuite identifiées à l'aide du séquençage du génome. Même si les souches de certains genres, par exemple les *lactobacilles* et les *bifidobactéries*, aient un état d'innocuité reconnu dans un certain nombre de juridictions, d'autres nouveaux probiotiques exigent un profilage approfondi avant d'être approuvés pour utilisation. Dans l'Union européenne, afin de répondre à la présomption de sécurité qualifiée de l'Autorité européenne de sécurité des aliments, le groupe de micro-organismes doit répondre à certains critères, notamment l'identification de leur taxonomie, l'établissement de leur innocuité, l'exclusion des propriétés pathogènes et une définition claire de leur usage prévu.

Dès que les souches ont été sélectionnées, elles peuvent être exploitées dans une série de tests, tels que des tests enzymatiques, en plus des tests cellulaires *in vitro*, où les cellules d'intérêt sont incubées avec des concentrations variables des candidats probiotiques. Selon le type de cellule d'intérêt, les cellules peuvent être surveillées pour la croissance, la morphologie et la production de cytokines anti-inflammatoires et d'autres bioactifs tels que les AGCC, les neurotransmetteurs et les hormones. Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) dans l'intestin peuvent être directement ciblé par des bioactifs produits par des microbes, et des approches pharmacologiques classiques peuvent être utilisées pour déterminer les effets bioactifs microbiens sur les GPCR. Si un probiotique candidat dévoile des bénéfices particuliers concernant l'un de ces facteurs, le probiotique peut par la suite être utilisé dans des essais précliniques *in vivo*, et une analyse de sécurité supplémentaire peut être effectuée. Les décisions sur le moment de fournir le supplément, que ce soit au début de la vie, à l'adolescence ou à l'âge adulte et avant ou pendant un facteur de stress, doivent être soigneusement prises en compte. Une autre batterie de tests comportementaux est généralement effectuée pour déterminer si des phénotypes anxiolytiques ou antidépresseurs peuvent être élucidés [70].

Déterminer les marqueurs précliniques qui identifient le mieux les psychobiotiques qui bénéficieront aux patients souffrant de dépression et de troubles associés est un défi majeur. Ce n'est que par une évaluation préclinique adéquate couplée à de bonnes études cliniques que des algorithmes efficaces émergeront pour identifier les psychobiotiques probables. Tous les prébiotiques, probiotiques n'auront pas un potentiel psychobiotique, et tous ceux qui montrent une promesse préclinique ne conviendront pas à un développement ultérieur.

En étudiant et en développant des psychobiotiques, il est important de se concentrer sur les souches qui ont montré des effets sur le comportement, la perméabilité intestinale, la sécrétion du GABA, du tryptophane et des AGCC ou ayant un impact sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et la voie de réponse inflammatoire dans les études précliniques puisque tous ces paramètres ont montré des anomalies de stress et surtout de dépression et de troubles anxieux [69].

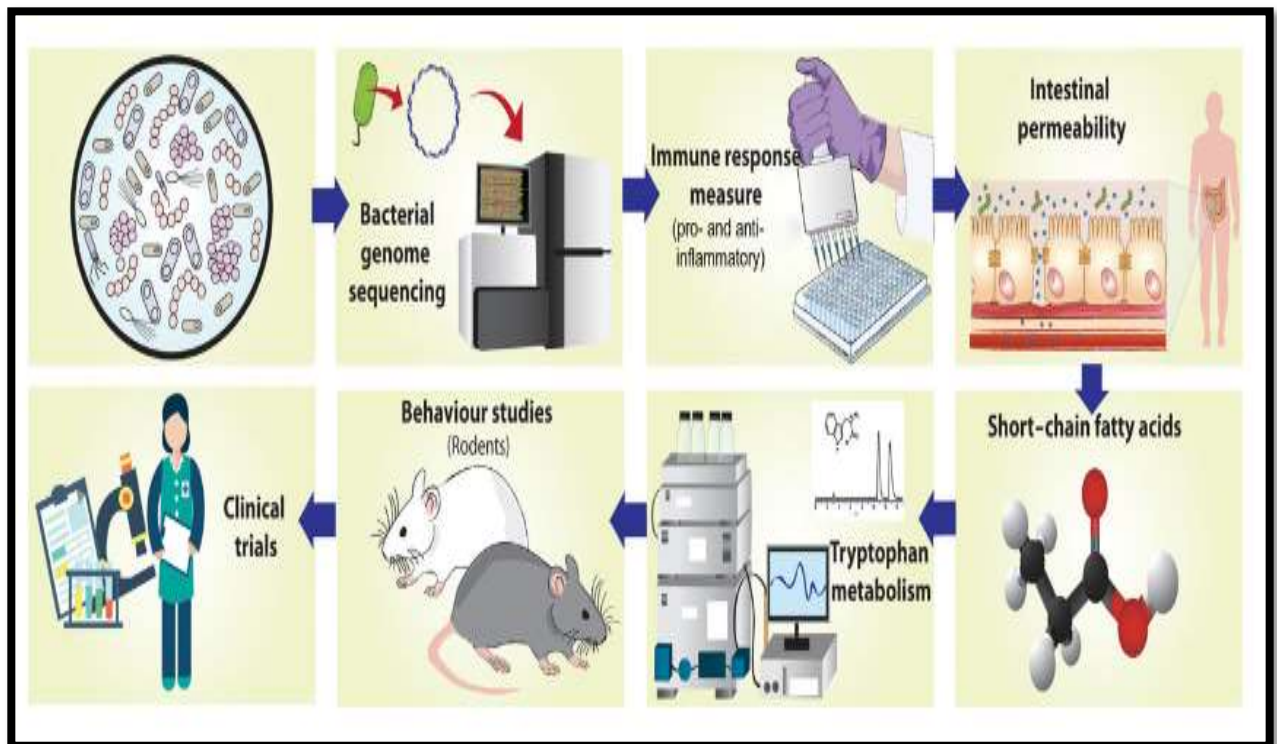


Figure 6: voies potentielles d'identification des psychobiotiques [70]

Lors des études précliniques, un certain nombre de tests comportementaux de rongeurs bien validés sont utilisés pour évaluer les effets de la modification du microbiote intestinal sur les états mentaux. La réponse des rongeurs dans ces tests permet de déduire les effets de bactéries spécifiques. En orientation, le temps passé à explorer de nouveaux environnements est une caractéristique comportementale clé, car il est crucial pour le rongeur de faire attention afin de s'adapter à des environnements nouveaux et changeants. Le stress et l'anxiété réduisent considérablement les comportements d'exploration. Le test de nage forcée chez les rongeurs est basé sur l'immobilité progressive affichée par le rongeur lorsqu'il est contraint de nager dans un récipient d'eau. L'immobilité dans le test de nage forcée a longtemps été associée à une augmentation de l'anxiété et des comportements dépressifs chez les rongeurs. Ce test a fréquemment été utilisé pour identifier le potentiel antidépresseur des médicaments et maintenant des psychobiotiques [69].

• 3. Mécanisme d'action :

Au cours de la dernière décennie, des études ont montré que le microbiote intestinal pouvait jouer un rôle important dans la physiologie normale et influencer ainsi le développement cérébral, le comportement et l'humeur. Il est bien documenté que la perturbation de l'équilibre du microbiote intestinal a été associée à de nombreux troubles métaboliques tels que l'obésité, le diabète et les troubles neuropsychiatriques, y compris l'anxiété et la dépression. Des études ont révélé qu'une perturbation de l'équilibre des bactéries intestinales ou une dysbiose peuvent survenir en raison de l'utilisation d'antibiotiques, de traitements médicaux, d'une mauvaise hygiène alimentaire et de l'eau, de conservateurs synthétiques, de gluten, d'herbicides et de stress. Le stress augmente également la perméabilité intestinale, ce qui permet aux bactéries de passer de l'intestin dans la circulation sanguine et d'entraîner une réponse immunitaire. Plusieurs études transversales ont confirmé qu'il existe une corrélation entre le microbiote intestinal et la santé mentale, mais la façon la plus récente et peut-être la plus intéressante de manipuler le microbiome est la supplémentation en psychobiotiques [71].

Ces probiotiques «psychotropes» peuvent agir via leur capacité à produire divers composés biologiquement actifs, tels que des peptides et des médiateurs normalement associés à la neurotransmission des mammifères. Il a été rapporté que plusieurs molécules ayant des fonctions neuroactives telles que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la sérotonine, les catécholamines et l'acétylcholine sont d'origine microbienne, dont beaucoup ont été isolées de bactéries présentes dans l'intestin humain. Les neurotransmetteurs sécrétés par des bactéries dans la lumière intestinale peuvent induire des cellules épithéliales à libérer des molécules qui modulent à leur tour la signalisation neurale dans le système nerveux entérique et par conséquent signalent la fonction cérébrale et le comportement de l'hôte. Par conséquent, les bactéries probiotiques contenant / produisant des substances neurochimiques peuvent être considérées comme des vecteurs d'administration de composés neuroactifs et, en tant que telles, ces bactéries peuvent éventuellement avoir le potentiel en tant que stratégie thérapeutique dans la prévention et / ou le traitement de certaines conditions neurologiques et neurophysiologiques. Ces dernières années, une enquête interdisciplinaire a révélé des preuves solides de l'existence d'une signalisation bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau, ce que l'on appelle «l'axe cerveau-intestin». Ce système de communication intègre la signalisation neuronale, hormonale

et immunologique entre l'intestin et le cerveau et il est essentiel pour le maintien de l'homéostasie. Plus récemment, cependant, ce concept d'axe a été étendu à «l'axe microbiote-intestin-cerveau», lorsqu'il est devenu clair que non seulement le tractus intestinal lui-même mais aussi ses 100 billions d'habitants microbiens peuvent affecter le fonctionnement du SNC, et par conséquent l'humeur et le comportement [72].

3.1-Système nerveux entérique : notre deuxième cerveau :

L'ensemble du système nerveux se compose du système nerveux central comprenant le cerveau et la moelle épinière, et du système nerveux périphérique(SNP). Le SNP comprend le système nerveux végétatif ou autonome (SNA) lui-même divisé en système nerveux sympathique et parasympathique, et le système nerveux somatique. Le SNA fonctionne indépendamment de notre désir, il n'est pas sous notre contrôle, en opposition du SN somatique qui dépend de notre contrôle. Un troisième système appartenant au SNP possédant sa propre autonomie mais ayant pourtant des liens étroits avec le SNA vient s'ajouter : il s'agit du système nerveux entérique (SNE).

Le système nerveux central (SNC) est relié au tube digestif (TD) par des voies nerveuses qui récupèrent l'information à partir de récepteurs sensitifs installés en périphérie et qui la communiquent aux aires corticales. Après l'intégration et l'analyse de l'information, une réponse est engendrée afin de moduler les fonctions du TD. Comme tout organe périphérique, le TD est innervé par le SNA qui a son tour est constitué des deux divisions sympathique et parasympathique de l'innervation extrinsèque autonome (les corps cellulaires des neurones sont situés en dehors du TD). Langley en 1921 a mis en évidence l'existence d'une troisième division du SNA dans le TD : le SNE dont les neurones sont intrinsèques au TD [73].

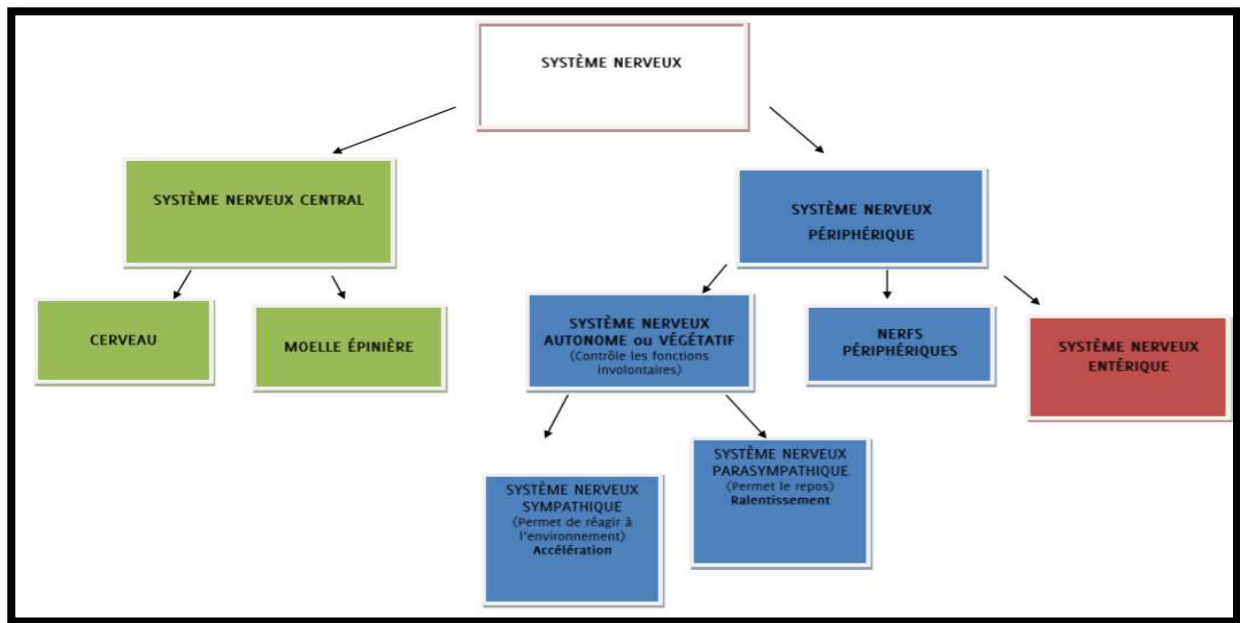


Figure 7: Organisation du système nerveux [75]

3.1.1-Physiologie du système nerveux entérique (SNE) :

Le système nerveux entérique est un réseau de neurones et de cellules gliales de soutien qui alimente toute la longueur du tube digestif, y compris la vésicule biliaire et le pancréas. Le terme système nerveux entérique a été inventé en 1921 par le physiologiste britannique John Langley, qui l'a classé comme une branche du système nerveux autonome, aux côtés des branches sympathique et parasympathique [73].

Le tractus gastro-intestinal diffère de tous les autres organes périphériques car il possède un système nerveux intrinsèque étendu, appelé SNE qui peut contrôler les fonctions de l'intestin même lorsqu'il est complètement séparé du SNC. Néanmoins, le SNC exerce un rôle sur l'activité neuronale du SNE et donc sur les fonctions gastro-intestinales.

Il est constitué de près de 400 à 600 millions de neurones localisés dans toute la paroi digestive, ce qui est supérieur au total de tous les ganglions sympathiques et parasympathiques combinés et approximativement égal au nombre de neurones dans la moelle épinière [74].

3.1.2- Innervation du système nerveux entérique :

○ Innervation intrinsèque :

Le plexus ganglionnaire est l'unité structurale du SNE, il est organisé en 2 plexus majeurs, le plexus myentérique ou le plexus d'Auerbach, et le plexus sous-muqueux qui contient le plexus de Meissner. Ces plexus sont le produit de connexions entre des ganglions renfermant des corps cellulaires de neurones entériques et de cellules gliales, et des axones de neurones entériques et de fibres nerveuses du système nerveux végétatif [75].

Le plexus myentérique (Auerbach) est localisé entre la couche musculaire longitudinale et la couche musculaire circulaire, depuis l'œsophage jusqu'au rectum. Le nombre de plexus diminue du côlon au rectum et il régule surtout les fonctions motrices intestinales [76]. Le plexus sous-muqueux, intégré dans le tissu conjonctif entre le muscle circulaire et la muqueuse musculaire, coordonne les réflexes d'absorption et de sécrétion en réponse aux changements de l'environnement luminal. En effet, Les fonctions essentielles de SNE comportent la coordination des réflexes de motilité, le contrôle des échanges d'eau et d'électrolytes via l'épithélium muqueux, la régulation du flux sanguin local et la modulation des processus immunitaires [77].

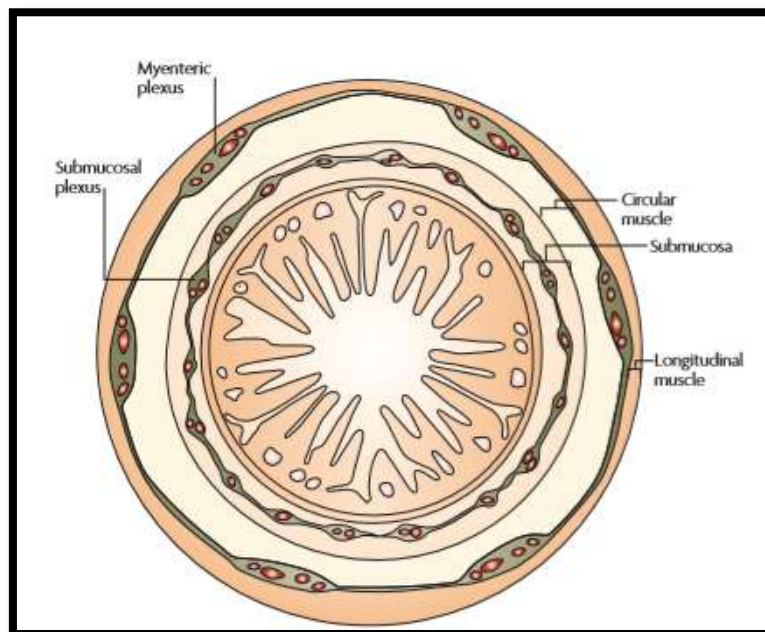


Figure 8 : Représentation schématique des deux plexi ganglionnaires principaux du SNE sur coupe transversale d'intestin grêle [80]

Le SNE est un système intégratif constitué de neurones afférents, efférents et d'interneurones qui peuvent dévoiler une activité indépendante du SNC, il synthétise la majorité des neurotransmetteurs produits par le SNC. Ceux-ci incluent des neurotransmetteurs classiques tels que l'acétylcholine (ACh), la noradrénaline, la sérotonine, le GABA et le glutamate [78]. Il existe différents types de neurones qui contrôlent notre réflexe intestinal :

1. Les neurones afférents primaires intrinsèques (IPANs) sont des neurones sensoriels qui reçoivent l'information sensitive mais ne transmettent aucune sensation de l'intestin et régulent l'activité des interneurones et des neurones moteurs entériques [79]. Les neurones sensitifs jouent un rôle dans la détection des stimuli mécaniques et chimiques. Ils sont localisés dans la sous-muqueuse et entre les deux couches musculaires. La libération de sérotonine par les cellules endocrines digestives est responsable d'une activation de ces neurones [80].
2. Les neurones moteurs (efférents) peuvent être excitateurs ou inhibiteurs. Ceux excitateurs stimulent les cellules effectrices en produisant des neurotransmetteurs excitateurs (ACh, substance P, tachykinines ...) tandis que les neurones moteurs inhibiteurs libèrent des neurotransmetteurs qui réduisent l'activité de ces cellules effectrices (monoxyde d'azote - NO, adénosine triphosphate, VIP - polypeptide intestinal vasoactif ...) [78].
3. les interneurones forment un réseau dense au travers duquel les informations transitent. Ils accordent ainsi la constitution de multiples connexions entre les neurones afférents et efférents.

○ **Innervation extrinsèque :**

Le tube digestif reçoit une innervation extrinsèque sympathique et parasympathique. Ces deux divisions sont dites mixtes du fait qu'elles sont constituées de fibres afférentes, qui transportent les informations sensibles vers les centres dirigeants, et de fibres efférentes qui communiquent la commande motrice aux effecteurs. C'est à travers ces deux composants que le SNC est capable de moduler, mais pas entièrement contrôler la fonction gastro-intestinale [78]. En outre, c'est d'une manière indirecte sur les neurones du SNE que les neurones du système nerveux extrinsèque influencent le muscle lisse.

Le système nerveux parasympathique digestif comprend deux contingents : l'un bulbaire qui se distribue à la majorité du tube digestif à travers les nerfs vagues et l'autre sacré qui se diffuse au tube digestif terminal via les nerfs pelviens. Les fibres parasympathiques font synapse au niveau des plexus du SNE aussi bien sur les motoneurones excitateurs que sur les motoneurones inhibiteurs. Le système parasympathique joue principalement un rôle excitateur aux deux extrémités du tube digestif, essentiellement par l'intermédiaire des récepteurs nicotiniques. Il est spécifiquement impliqué dans la défécation et les vomissements.

Les fibres sympathiques postganglionnaires découlent des ganglions cœliaque et mésentérique. Elles sont inhibitrices et impliquées dans multiples réflexes à point de départ digestif (par exemple, iléus paralytique secondaire à la distension intestinale par des gaz) ou bien non digestif (ouverture du péritoine). Elles ont pour médiateur la noradrénaline et agissent en inhibant au niveau présynaptique les fibres parasympathiques postganglionnaires (récepteur α) ou par inhibition directe (récepteur β). A l'opposé, au niveau des sphincters, le système sympathique a un rôle excitateur. Des récepteurs à sérotonine sont disponibles sur les neurones sympathiques postganglionnaires et leur activation est responsable d'un changement du relargage synaptique des neuromédiateurs par les fibres postganglionnaires [80].

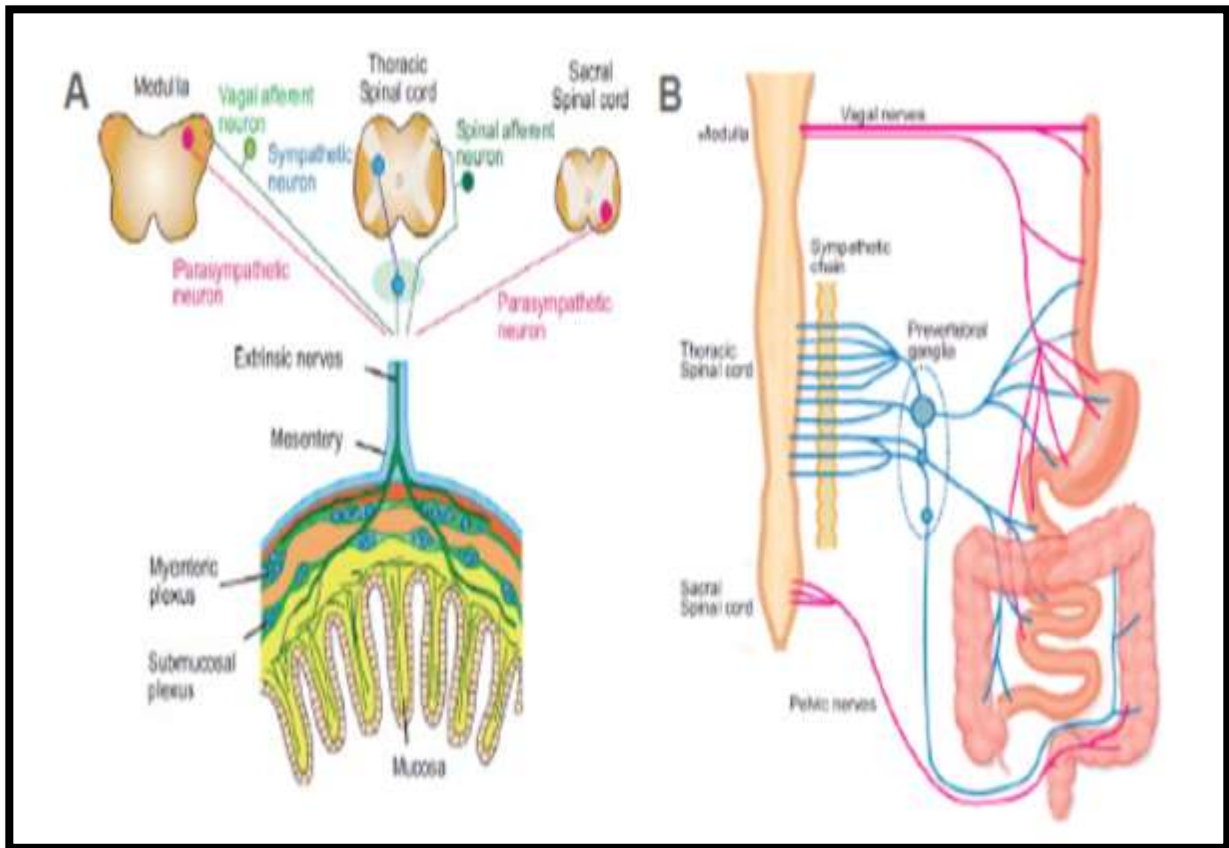


Figure 9 : Schéma illustrant les diverses projections nerveuses [84].

3.2-Axe intestin-cerveau :

Le concept d'un axe microbiote intestinal – cerveau a émergé pour décrire la signalisation complexe et continue entre le microbiote intestinal et le système nerveux de l'hôte.

De nouvelles recherches prouvent que la relation symbiotique entre le microbiote intestinal et l'hôte joue un rôle important dans le développement du cerveau, la fonction cognitive, le comportement neurologique, ainsi il a conduit à l'évolution et au développement de la vie animale et humaine grâce à un système de communication bidirectionnel. Les microbes modulent le centre distant et complexe du système nerveux : le cerveau. À son tour, le SNC exerce une régulation descendante, façonnant la physiologie intestinale et la composition microbienne via l'axe HPA et les réponses inflammatoires [81].

Dernièrement, des recherches diffusées dans Nature ont été parmi les premières à exposer des preuves convaincantes que la dysbiose entérique, qui encourage la prolifération des bactéries

Gram-négatives, engendre la formation de malformations caverneuses cérébrales (CCM), des amas de vaisseaux sanguins dilatés à parois minces dans le cerveau qui peut provoquer un accident vasculaire cérébral et des convulsions. Dans leurs recherches, les chercheurs ont déterminé que la voie moléculaire est activée par le récepteur de type Toll 4 (TLR4), un récepteur pour le LPS molécule produite par les bactéries Gram négatif. L'activation de TLR4 par des bactéries Gram-négatives ou LPS accélérant de manière significative la formation de CCM, et le blocage génétique ou pharmacologique de la signalisation de TLR4 empêche la formation de CCM chez la souris. Une analyse est par la suite effectuée sur plusieurs centaines de patients porteurs d'une mutation dans un gène CCM, et a conclu que les polymorphismes qui augmentent l'expression du gène TLR4 ou du gène codant pour son corécepteur CD14 sont associés à des lésions CCM plus élevées chez l'homme. En effet, ils ont constaté que les souris exemptes de germes sont protégées de la formation de CCM, et une seule cure d'antibiotiques modifie de façon permanente la sensibilité des CCM chez la souris. Étant donné que les bactéries gram-négatives entériques sont responsables de la production de LPS, qui est responsable de l'activation de TLR4 et de la formation ultérieure de CCM, un lien direct est établi entre le microbiome et la signalisation immunitaire innée dans la pathogenèse d'une maladie cérébrovasculaire, ainsi que des stratégies potentielles pour son traitement [82] .

Les données accumulées indiquent que le microbiote intestinal communique avec le SNC par des voies neuronales, endocrines et immunitaires, et influe ainsi sur le comportement et la fonction cérébrale. Les systèmes circulatoire et lymphatique jouent également des rôles de soutien mais ils restent des systèmes accessoires.

Chacun des trois systèmes dominants est utilisé différemment par les microbes qui affectent l'humeur, chacun a son propre langage chimique unique, mais ils doivent pareillement se coordonner les uns avec les autres ; il est bon à signaler qu'ils ont des molécules de signalisation en commun qui rendront leur discussion séparément difficile [57].

3.2.1-Voies de communication du microbiote avec le SNC :

Les bactéries du microbiote sont capables de produire différentes molécules envoyant des signalisations au nerf vague afin qu'il agit sur notre cerveau influençant ainsi son fonctionnement [83].

L'action de ces molécules sur le cerveau peut être directe ou indirecte suivant 4 voies (Figure 13) :

- **La voie sanguine** : les molécules libérées peuvent traverser la muqueuse intestinale, passer dans la circulation générale et franchir la barrière hémato-encéphalique.
- **La voie nerveuse** : le système nerveux relaie les informations vers et à travers le cerveau, les molécules libérées et celles constituant des bactéries peuvent activer des neurones du système nerveux entérique et transmettre un influx nerveux au cerveau par l'intermédiaire du nerf vague. Ce système implique l'intégration de neurotransmetteurs, son style de communication est rapide.
- **La voie immune** : les molécules constituant des bactéries stimulent les cellules immunitaires de la muqueuse intestinale qui libèrent à leur tour des cytokines. Les cytokines peuvent parvenir au cerveau par diffusion dans la circulation sanguine ou par activation des afférences du nerf vague. Une modification de l'équilibre des cytokines pro- et anti- inflammatoires conduit à une altération du fonctionnement du cerveau.
- **La voie endocrine** : le système endocrinien surveille et gère la croissance et le métabolisme, les molécules libérées par le microbiote activent les récepteurs situés sur les prolongements des cellules entéro-endocrines, provoquant la libération de neuropeptides qui peuvent alors pénétrer au cerveau par voie sanguine ou nerveuse [81].

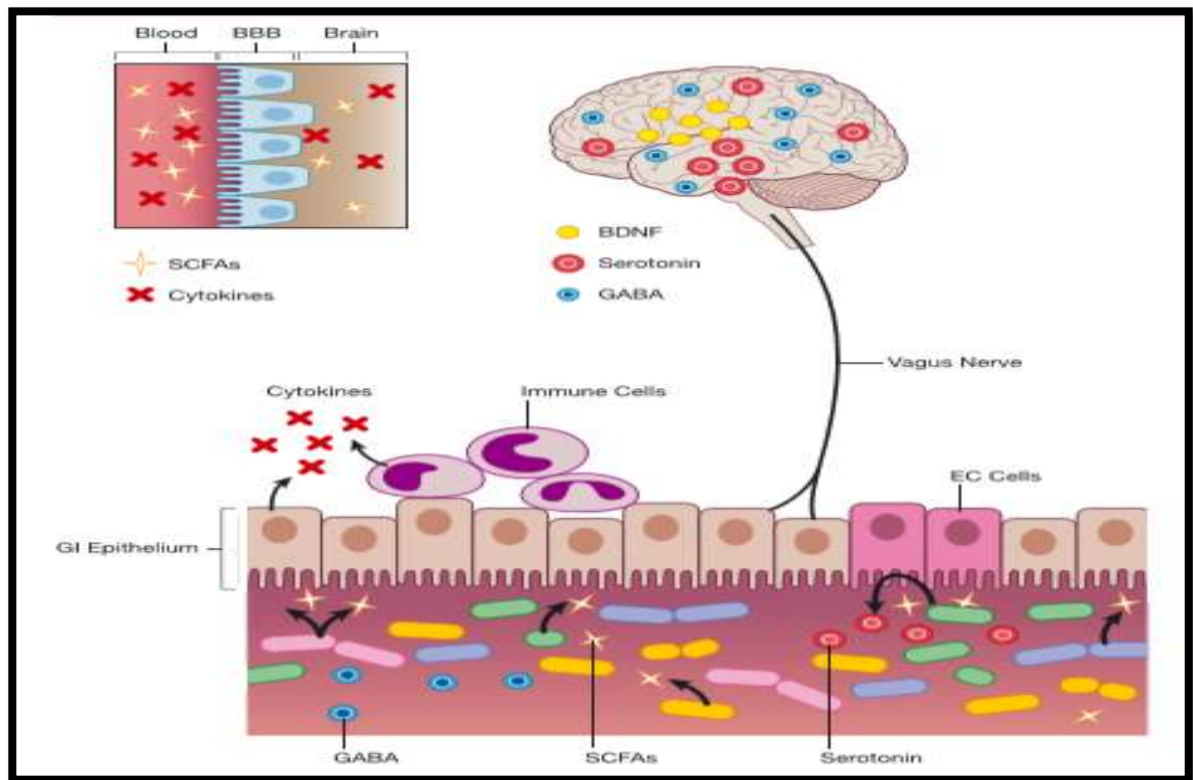


Figure 10 : Voies de signalisations des différents neuromodulateurs [85]

3.2.2-Voie nerveuse :

L'implication du microbiote intestinal dans la physiologie du SNC est un domaine d'étude récent, datant seulement d'une dizaine d'années.

Comme a été élucidé dans la partie précédente, le SNA participe à cette communication par l'intermédiaire des systèmes nerveux sympathique et parasympathique, dites antagonistes qui peuvent véhiculer l'information du SNC vers le TD (via les fibres afférentes) et inversement du TD vers le SNC via (les fibres efférentes).

Les voies de communication efférentes correspondent à l'innervation motrice et les voies de communication afférentes correspondent à l'innervation sensitive. 80% des fibres du nerf vague sont des fibres afférentes et 20% sont efférentes. Les afférences sympathiques véhiculent essentiellement les voies de la douleur viscérale digestive vers la moelle épinière, alors que les afférences vagues véhiculent les sensations digestives non douloureuses telles que la sensation de satiété [84].

Les fibres afférentes de la voie de signalisation intestin-cerveau traversent les nerfs afférents vagues et sympathiques afin de transmettre au SNC les signaux d'une variété de capteurs intestinaux qui répondent aux stimuli mécaniques (contraction, distension), divers produits chimiques y compris les nutriments présents dans la lumière intestinale, différents stimuli neuro-hormonaux ainsi que les cytokines et les médiateurs inflammatoires produits par le microbiote intestinale.

Le SNC est donc informé en permanence de la nature de l'environnement chimique dans la lumière du TD, de la tension dans la paroi du TD et de la condition du tissu (inflammation par exemple) via les afférences. Dès que le signal est intégré, le SNC module les fonctions gastro-intestinales via des neurones efférents qui stimulent les neurones du SNE, eux-mêmes en interaction avec les cellules effectrices [85].

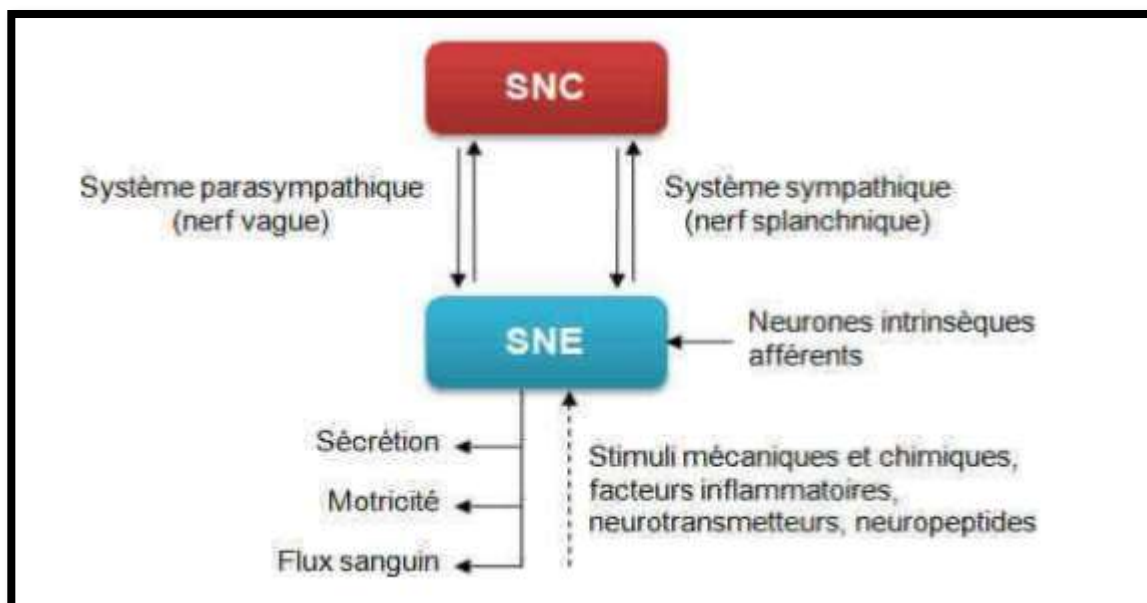


Figure 11 : Organisation de l'axe cerveau-intestin [89]

Il est désormais de plus en plus accepté que l'axe intestin – cerveau offre une voie de communication homéostatique bidirectionnelle qui emploie des voies neuronales, hormonales et immunologiques, et qu'un dysfonctionnement de cet axe peut avoir des conséquences physiopathologiques.

3.2.2.1-Rôle du nerf vague :

Le nerf vague est la voie directe vers l'activation du SNC. Il s'agit du plus long nerf des nerfs crâniens, il prend son origine dans la moelle épinière allongée, entre les pyramides médullaires et le pédoncule cérébelleux inférieur, et émerge au niveau du sillon postérolatéral du bulbe. Il innove les principaux organes, y compris ceux qui contiennent le système réticulo-endothélial (foie, poumon, rate, reins et intestin). En plus de réguler le contrôle de la satiété, la sécrétion gastro-intestinale et le péristaltisme, il a un double effet anti-inflammatoire qui se manifeste en premier par la stimulation de l'axe corticotrope au cerveau par les afférences, et le second par les efférences périphériques dans l'intestin. Les afférences vagales comportent des récepteurs aux cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α) qui vont stimuler l'axe corticotrope par le biais de leurs projections sur le noyau du tractus solitaire (NTS) puis sur le noyau paraventriculaire (NPV). La libération finale de corticoïdes par ce système CRFergique a un rôle anti-inflammatoire. De plus, au niveau des viscères, le nerf vague sécrète de l'Ach qui va se fixer sur des récepteurs nicotiniques de type $\alpha 7$ à la surface des macrophages. Cette fixation permet de réduire la libération des facteurs de nécrose tumorale (TNF α), très inflammatoires, par les macrophages. Cet effet anti-inflammatoire du nerf vague est par ailleurs mimé par la neurostimulation vagale (NSV) ou par des agonistes spécifiques $\alpha 7$ nicotiniques. La NSV est approuvée par la FDA (Food and drug administration) pour traiter l'épilepsie pharmaco-résistante ainsi que la dépression en dernière intention. La découverte de l'effet antidépresseur de cette technique a été fortuite. En effet, c'est lors des premiers grands essais cliniques évaluant l'effet antiépileptique qu'une amélioration de l'humeur chez des patients épileptiques a été aperçue, ouvrant ainsi la voie à une première étude sur des patients souffrant de dépression résistante, uni ou bipolaire sans épilepsie associée [86].

Les fibres vagales afférentes nécessitent une stimulation à haute fréquence de 20-30Hz. Concernant les fibres efférentes, elles pourraient être stimulées à basse fréquence (5 Hz) pour traiter les pathologies digestives inflammatoires comme les MICI. L'expérience a en effet été réalisée avec succès chez l'animal pour traiter les inflammations périphériques digestives [87]. En pratique clinique, il semblerait que la NSV (sans bloc directionnel) a permis d'obtenir un effet antiinflammatoire, ceci a été illustré par des essais pilotes qui ont rapporté le rétablissement de 5 patients (sur 7 traités) atteints de maladie de Crohn après 6 mois de NSV

associée à la normalisation de leur tonus vagal. De même, une étude pilote comptant 11 patients atteints de dépression résistante présentant une suractivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire rapportait une normalisation de la réponse ACTH/CRH après 3 mois de traitement par NSV [86].

De nombreux effets du microbiote intestinal ou des probiotiques potentiels sur la fonction cérébrale se sont révélés être dépendants de l'activation vagale, aussi une vagotomie complète éliminant le transport des protéines pathologiques de l'intestin vers le système nerveux central est suggéré associé avec certaines maladies neurodégénératives tel le Parkinson [88].

Une étude récente chez l'animal a démontré que la stimulation du nerf vague médie la relation afférente entre l'administration psychobiotique et leurs effets psychophysiologiques, suggérant que sa modulation peut être une voie principale pour communiquer les avantages des psychobiotiques au SNC [89]. Au fait, Dr Dinan et ses collègues ont donné à des souris des aliments non enrichis et d'autres enrichis avec des bactéries probiotiques *L.rhamnosus*. Ils ont découvert que les souris ayant reçu le psychobiotique avaient réduit l'anxiété, la dépression et une réponse plus saine au stress, ce qui était associé à une modification des niveaux cérébraux du récepteur GABA - une protéine qui détecte et répond au neurotransmetteur GABA. Ils ont également constaté que les souris avec un nerf vague sectionné ne présentaient aucun des avantages ci-dessus [90].

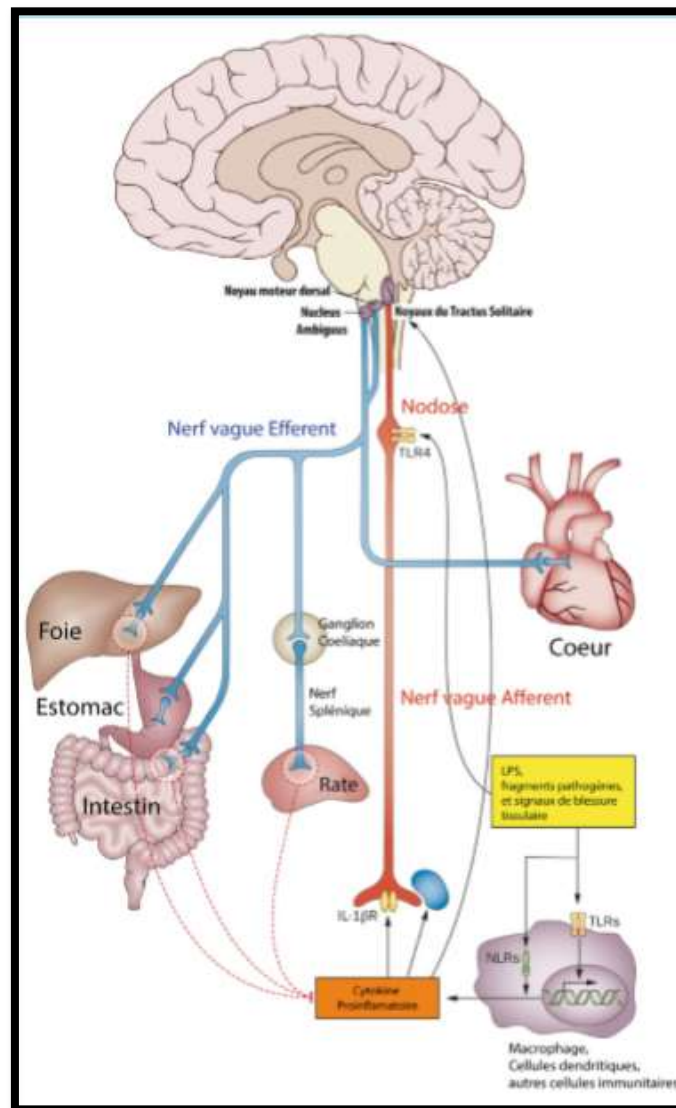


Figure 12 : Anatomie du réflexe inflammatoire par le nerf vague [90]

3.2.2.2-Neuromédiateurs du système nerveux entérique :

Les bactéries du microbiote sont capables de produire différentes molécules envoyant des signalisations au nerf vague afin qu'il agit sur notre cerveau influençant ainsi son fonctionnement.

Deux catégories de molécules seraient en cause : d'une part des molécules libérées par les bactéries telles que des produits de fermentation AGCC et des neurotransmetteurs (GABA, noradrénaline (NA), sérotonine (5-HT), dopamine (DA), acétylcholine (ACh)), et d'autre part

des molécules constituant les cellules bactériennes telles que les LPS de l'enveloppe cellulaire, les protéines constituant les flagelles (flagellines) ou les dinucléotides cytidine-guanosine (ADN CpG). D'autres métabolites qui activent les cellules immunitaires telles que les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques qui ensuite produisent des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL) -1 α , l'IL-1 β , le TNF α et l'IL-6.

De plus, les psychobiotiques peuvent avoir une influence sur les niveaux tissulaires de minéraux régulateurs de l'humeur, tels que le magnésium et le zinc. Au-delà des effets nutritionnels et glycémiques directs, il existe d'autres façons intrigantes par lesquelles les psychobiotiques et le microbiote intestinal se connectent au cerveau. Il a été démontré que la supplémentation en *Bifidobacterium* fournit également une protection systémique contre la peroxydation lipidique et diminue l'activité de la monoamine oxydase cérébrale, augmentant ainsi potentiellement les niveaux de neurotransmetteurs inter-synaptiques. Par conséquent, la déficience d'un microbiote intestinal sain peut également conduire à un affaiblissement de ces relations entraînant des conditions de maladie [91].

On détaillera par la suite l'intervention de chacune de ces molécules dans la régulation de l'axe intestin-cerveau.

Tableau II: Bactéries productrices de neurotransmetteurs [96]

Types de bactéries	Neurotransmetteurs sécrétés
<i>Bacillus</i>	Dopamine, Norépinephrine
<i>Bifido-bactérium</i>	GABA
<i>Enterococcus</i>	Sérotonine
<i>Escherichia</i>	Norépinephrine, Sérotonine
<i>Lactobacillus</i>	Acétylcholine, GABA
<i>Streptococcus</i>	Sérotonine

- **Acide gras à chaîne courte :**

Les bactéries intestinales métabolisent les fibres alimentaires en acides gras à chaîne courte (AGCC), essentiellement l'acétate, le propionate et le butyrate. En plus d'être perçu comme une importante source d'énergie pour l'hôte, ils régulent la fréquence cardiaque, la consommation d'oxygène et la motilité gastro-intestinale et finalement interagissent avec les neurones du SNC et du SNE par stimulation neuronale sympathique.

Les AGCC ont été de plus en plus étudiées pour une thérapie psychobiotique potentielle du fait qu'il joue un rôle d'intermédiaire entre le microbiote intestinal et le cerveau. Il a été noté qu'ils affectent directement le système immunitaire muqueux, peuvent modifier l'axe HPA, et à travers ces mécanismes semblent altérer la neuro-transmission centrale [69]. Il a été démontré que l'injection d'AGCC directement dans le cerveau a un impact mesurable sur le comportement des rongeurs. Le propionate altère les comportements sociaux et augmente les comportements répétitifs [89], abaisse les niveaux du GABA, du sérotonine et de dopamine in vivo [92], tandis que le butyrate diminue le comportement dépressif-like avec l'entraînement d'une hyperacétylation des histones et une augmentation du facteur neutrophique dérivé du cerveau, aussi il influence la mémoire et l'apprentissage via l'inhibition des inhibiteurs de l'histone désacétylase [93]. L'acétate produit à partir des fibres alimentaires dans l'intestin a traversé la barrière hémato-encéphalique et s'est accumulé dans l'hypothalamus. La perfusion d'acétate dans les neurones hypothalamiques activés par le cerveau a modulé l'expression des neuropeptides régulateurs [81].

Le microbiote commensal et les psychobiotiques produisent des niveaux élevés de AGCC qui interagissent avec les cellules entéroendocrines muqueuses intestinales au travers des récepteurs couplés aux protéines G nommés récepteurs des acides gras libre et induisent la libération d'hormones intestinales anorexigènes, telles que la cholécystokinine (CKK), l'oxytomoduline (OXM), le peptide tyrosine tyrosine (PYY3-36) et le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Les AGCC et les hormones intestinales anorexigènes accèdent dans la circulation et migrent vers le SNC. Ces hormones ont la capacité d'une stimulation directe des voies anorexiques dans l'hypothalamus et le tronc cérébral, et peuvent pareillement procéder via le nerf vague. Le noyau arqué (ARC) dans l'hypothalamus est essentiel dans l'intégration des

signaux d'homéostasie énergétique des hormones intestinales. Les neurones neuropeptide Y (NPY) /protéine apparentée à Agoutti (AgRP) et les neurones pro-opiomélanocortine(POMC) signalent au noyau paraventriculaire(NPV)et à d'autres noyaux hypothalamiques pour augmenter l'appétit, respectivement [89].

En outre, il a été démontré que les AGCC augmentent la synthèse de la dopamine et de ses catécholamines apparentées par induction de la tyrosine hydroxylase, une enzyme clé dans la synthèse des catécholamines [72].

- **Sérotonine (5-HT) :**

La sérotonine (5-HT) est un important transmetteur neurohumoral, qui est synthétisé et stocké dans plusieurs types de cellules, principalement dans les cellules entérochromafine (90%) et les neurones (10%) de l'intestin. Celle produite dans l'intestin est structurellement identique à celle du cerveau, ce sont les mêmes molécules, mais elles sont localisées à des endroits différents et sécrétées par des cellules différentes. En particulier, le tryptophane est un précurseur central de la synthèse de la 5-HT. L'acide aminé est produit par le microbiote intestinal, et il est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique depuis la périphérie, où il induit ensuite la synthèse de la sérotonine dans le SNC. Cependant, la grande majorité de la sérotonine est située dans l'intestin ou elle est synthétisée à partir du tryptophane dans les cellules entérochromafine du tractus digestif et également présente dans les nerfs entériques. Indépendamment de l'emplacement dans l'axe intestin-cerveau, la cascade de synthèse est similaire. Le tryptophane est d'abord converti en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par une enzyme tryptophane hydroxylase puis converti en 5-HT via la décarboxylase d'acide aminé aromatique (DAAA). Cependant, la voie de la kynurénine reste la dominante avec une production de plus de 95% de tryptophane périphérique, elle progresse le long de deux chemins différents l'un menant à la formation de l'acide kynurénique qui est un antagoniste des récepteurs alpha 7 acétycholine nicotinique et antagoniste des récepteurs N-méthyl-d-aspartate (NMDA) et l'autre acide quinolinique est un antagoniste des récepteurs NMDA. L'équilibre entre ces deux métabolites est essentiel ; l'acide kynurénique est neuroprotecteur contre l'excitotoxicité induite par le second métabolite, aussi sa présence à un taux élevé induira des troubles cognitifs [94].

La kynurénine est catalysée soit par l'indoléamine-2,3-dioxygénase, soit par le tryptophane 2,3-dioxygénase largement hépatique. Ces deux enzymes sont respectivement sensibles au stress et l'activation de l'une d'eux pourra restreindre la disponibilité du tryptophane nécessaire à la synthèse de sérotonine.

Certaines données suggèrent qu'une bactérie probiotique (*Bifidobacterium infantis*) peut modifier les concentrations de kynurénine. Cependant, ce n'est pas une propriété universelle de la totalité des souches de *Bifidobacterium*, car l'administration de *Bifidobacterium longum* n'a eu aucun effet sur les niveaux de kynurénine [89].

Le tryptophane est un acide aminé essentiel qui doit être ingéré dans l'alimentation. Le cerveau a une capacité de stockage limitée du tryptophane et, par conséquent, un approvisionnement constant est nécessaire. Des niveaux périphériques de tryptophane certainement réduits sont associés à un phénotype dépressif [69]. L'axe cerveau-intestin-microbiote et le métabolisme du tryptophane sont intrinsèquement liés, il a été démontré que les taux plasmatiques de sérotonine des souris conventionnelles sont plus élevés que ceux trouvés chez les souris sans germes (GF), qui n'ont pas de microbiote, démontrant la capacité du microbiote à influencer ces niveaux. De plus, l'ingestion orale de *Bifidobacterium infantis* (*B. infantis*) a augmenté les niveaux de précurseur de la sérotonine, le tryptophane, dans le plasma des rats, suggérant que la souche peut avoir un potentiel antidépresseur [66].

D'autres études d'*Escherichia Coli* et de certaines souches de *Lactobacillus* mises en culture ont démontré leur capacité dans la production de sérotonine [72].

- **Acide gamma-aminobutyrique (GABA) :**

Certaines souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sécrète le GABA. C'est l'essentiel neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau qui régule multiples processus physiologiques et psychologiques, le dysfonctionnement de sa signalisation est impliqué dans l'anxiété et la dépression. La capacité de souches de *lactobacilles* et *bifidobactéries* à produire du GABA à partir de glutamate monosodium a été signalé. Il a été suggéré que la GABA produit dans l'intestin peut avoir un effet sur l'axe intestin cerveau et qu'il est produit par les bactéries commensales suivant la même voie de biosynthèse neuronale impliquant la conversion de

glutamate par l'action de l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD) et de la vitamine phosphate de pyridoxal cofacteur.

La capacité de production intestinale de GABA protège l'organisme de l'environnement aciderencontré dans l'estomac, car sa synthèse implique l'échange de protons pour l'absorption de glutamate [30]. Compte tenu de l'intérêt accru pour les effets physiologiques associés au GABA, de nombreux produits fermentés enrichis en GABA ont été développés au cours des 10 dernières années. Les niveaux de GABA qui peuvent être atteints in vitro par des organismes probiotiques sont assez volumineux. Parmi les 91 souches de *Lactobacilles* et de *bifidobactéries* d'origine humaine sélectionnées pour leur capacité à produire du GABA à partir de glutamate, *Lactobacillus brevis* et *Bifidobacterium dentium* ont été désignés comme étant les producteurs de GABA les plus efficaces. *L. brevis* DPC6108 était la plus efficace des souches testées, et elle a conservé sa capacité en production du GABA en présence d'autres bactéries dérivées de l'intestin (dans les fermentations fécales). Une étude récente a également démontré que la production de GABA dans le lait de soja noir par *L. brevis* FPA3709 et son administration à des rats a entraîné un effet similaire à celui de la fluoxétine (un antidépresseur commun), mais sans effets secondaires notables comme la perte de poids et d'appétit.

En fait, il a été démontré que les cellules neuronales répondent aux concentrations nanomolaires de GABA. Au niveau d'expression des gènes, l'ingestion de la souche *Lactobacillus*, précisément *L.rhamnosus* a modifié l'expression de l'ARNm des récepteurs de GABA. Ces récepteurs sont impliqués dans l'anxiété et la dépression et sont largement exprimés dans les régions cérébrales clés responsables du maintien d'une réponse neuronale normale.

Un certain nombre d'autres avantages potentiels du GABA pour la santé ont été décrits, y compris l'induction d'hypotension, les effets diurétiques et les effets tranquillisants. En outre, le GABA a un rôle médié par les récepteurs dans un certain nombre de processus physiologique (comme la régulation de cytokine libérée par les cellules pro-inflammatoires), neurophysiologiques intestinales (comme la sécrétion de neuropeptides par des fibres nerveuses extrinsèques intestinales) [72].

- **Les catécholamines :**

Les catécholamines sont présentées par l'adrénaline, la noradrénaline (NA) et la dopamine. Il est connu que des catécholamines biologiquement actives, telles que le NA et la dopamine, sont utilisées dans les systèmes nerveux central et périphérique, afin de réguler divers types de fonctions corporelles, telles que les capacités cognitives, l'humeur et la motilité intestinale.

Ces métabolites sont synthétisés essentiellement par le microbiote intestinal. Des expériences ont annoncé que des niveaux substantiels de ces catécholamines libres étaient présents dans la lumière intestinale de souris spécifiques exemptes de pathogènes, mais significativement plus faibles chez les souris exemptes de germes. De plus, les catécholamines chez les souris exemptes de germes se présentaient sous une forme conjuguée à prédominance biologique inactive. Les enquêteurs ont remarqué que le microbiote intestinal, comme *Clostridia spp.* ou un microbiote fécal exempt d'agent pathogène spécifique (SPF) qui a une activité de β -glucuronidase abondante, a entraîné une production drastique de catécholamines libres.

Egalement, lorsqu'une souche d'*Escherichia coli* entéropathogène est introduite chez les souris exemptes de germes, une production importante de catécholamines libres en résulte et même leurs précurseurs DOPA, mais pas lorsqu'une souche mutante, déficiente en gène de la β -glucuronidase [95].

Plusieurs souches de *Bacillus* ont été aussi détectées productrices de catécholamines, mais particulièrement *B. subtilis*, peut libérer de la NA et la dopamine hors de la cellule et pourrait de cette façon contribuer aux communications intercellulaires. Certaines souches de *Lactobacilles* sont pareillement impliquées dans la production de dopamine à savoir *L. lactis* subsp. *cremoris* (MG 1363), *L. lactis* subsp. *lactis* (IL1403), *L. plantarum* (FI8595) et *S. thermophilus* (NCFB2392).

Un dysfonctionnement dans la neurotransmission des catécholamines est impliqué dans certains troubles neurologiques et neuropsychiatriques, y compris la maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et les troubles dépressifs majeurs [72].

- **Acétylcholine :**

L'acétylcholine est un neurotransmetteur célèbre dans les régions centrales et périphériques du système nerveux qui effectue un rôle principal dans la fonction cognitive, en particulier dans la

mémoire et l'apprentissage. Il est synthétisé par la choline acétyltransférase dans le SNC et par la choline acétyltransférase et la carnitine acétyltransférase dans le système périphérique. Elle a également été identifiée dans des tissus, y compris les cellules épithéliales gastro-intestinales, respiratoires et urogénitales. De plus, l'acétylcholine s'est avérée être un composant des bactéries et sa production a été découverte dans une souche de *L. plantarum*.

Trois souches bactériennes différentes ont été testées pour leur synthèse d'acétylcholine : il s'agit d'*E.coli*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*. Parmi ceux-ci, une quantité importante d'acétylcholine a été détectée chez *B. subtilis* (55,7 pmol / 1010 unités formant colonie), alors que de beaucoup plus petites quantités ont été trouvées dans *E. coli* (2,22 pmol) et *S. aureus* (0,39 pmol) [72].

- **Histamine :**

L'histamine est produite à partir d'histidine, un acide aminé alimentaire par l'action enzymatique de la décarboxylase. De plus de son pouvoir immunorégulateur puissant, il agit également comme un neurotransmetteur et est lié aux processus centraux tels que les rythmes circadiens, la nourriture, l'apprentissage et la perception de la douleur. Le microbiote est capable de synthétiser cette molécule dans l'intestin, qui peut avoir un impact sur le cerveau. Par exemple, la *L. reuteri* exprime les gènes de l'histidine décarboxylase, ce qui indique qu'il est un synthétiseur d'histamine. La supplémentation de *L. reuteri* avec de l'histidine a démontré une augmentation de l'expression de l'histidine décarboxylase, ainsi que la production d'histamine.

Egalement, *L.reuteri* a inhibé la production de la cytokine pro-inflammatoire (TNF) grâce à la production d'histamine.

Ainsi, des altérations de la signalisation histaminergique dans l'intestin peut contribuer à la translocation des bactéries de la lumière dans la circulation systémique, qui est censée produire dans des conditions telles que le syndrome d'intestin irritable (ISS), la dépression et l'autisme. Le régime alimentaire peut également influencer la production d'histamine par modulation du microbiote intestinal. Patients souffrant de syndrome d'intestin irritable nourris avec un régime composé d'oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols faiblement fermentescibles ont rapporté une amélioration de la sévérité de leurs symptômes ISS score

correspondant à une augmentation de la richesse en *Actinobactéries*, ainsi qu'une diminution de niveaux d'histamine dans l'urine [92].

3.2.2-Voie immunitaire :

Plusieurs rapports ont émis l'hypothèse que les psychobiotiques agissent sur le cerveau en ayant une action anti-inflammatoire. En effet, non seulement les cellules immunitaires et les cellules entériques qui peuvent libérer des cytokines afin de déclencher une réponse immunitaire, mais même les bactéries intestinales ont la capacité à produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 α , l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-6 qui sont capables de réguler la réponse de l'organisme à l'inflammation [91].

Les cytokines pro-inflammatoires peuvent agir sur le SNC selon différentes voies [96]:

- Par l'activation des afférences du nerf vague lors des infections
- Par diffusion simple au niveau des organes circonventriculaires, tels que l'area postrema, où il y a l'absence de barrière hémato-encéphalique
- Par l'intermédiaire de transporteurs saturables localisés sur la barrière hémato-encéphalique
- Par l'activation des récepteurs d'IL1 situés sur les macrophages périvasculaires et sur les cellules endothéliales cérébrales, conduisant à la production de prostaglandines.

L'ensemble de ces mécanismes conduit finalement à l'activation de cellules microgliales qui produiront des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans multiples pathologies du SNC. IL-1 β et TNF- α sont les plus caractérisés dans le développement de troubles comportementaux. Il a été démontré qu'une administration systémique ou centrale d'IL-1 β et TNF- α à des rats et des souris induit l'apparition d'un comportement dépressif.

Les troubles neurodéveloppementaux, neuropsychiatriques et neurodégénératifs ont tous été reliés à une altération de la fonction microgliale. Bien que plusieurs facteurs génétiques régulant l'activité de la microglie ont été caractérisés, l'influence de facteurs environnementaux tels que le microbiote intestinal commence à être élucidée. La microglie chez les animaux appauvris en microbiote a changé les profils d'expression des gènes inflammatoires et adopte un état immature. Le produit de fermentation dérivé des microbes des fibres alimentaires, les AGCC,

peut régler le dysfonctionnement de la microglie chez les animaux dépourvus de microbiote, suggérant que les métabolites microbiens pourraient être un mécanisme général pour les interactions intestin-cerveau. Les métabolites du tryptophane produits par le microbiote intestinal sont impliqués dans la régulation de la production microgiale de facteurs de croissance qui limitent l'inflammation du SNC. Ensemble, ces études attestent que les signaux microbiens découlant de l'intestin ont des effets à longue portée sur la modulation de la fonction de la microglie.

En plus de la microglie, les astrocytes sont des acteurs cellulaires majeurs parmi les glias qui participent au maintien de la santé et de la maladie du SNC. Les astrocytes fournissent un soutien aux cellules endothéliales qui forment la barrière hémato-encéphalique et jouent également des rôles de régulation immunitaire dans le développement du SNC et l'inflammation grâce à la présentation de l'antigène et à la production de cytokine et de chimiokine. La fonction des astrocytes peut être modulée par les métabolites alimentaires du tryptophane produits par le microbiote intestinal [97].

L'Ach principal neurotransmetteur parasympathique participe également dans cette communication bidirectionnelle vu qu'il est aussi produit par de nombreuses bactéries intestinales, y compris les espèces de *Lacto*. Il commande aux cellules immunitaires de cesser de réagir de manière excessive aux microbes. L'acétylcholine inhibe l'expression de la protéine TNF dans les macrophages. La stimulation du nerf vague entraîne la libération de l'acétylcholine qui inhibera ensuite la synthèse du TNF dans le foie, la rate et le cœur et atténue les concentrations sériques de TNF. Cette connexion «câblée» entre le système nerveux et le système immunitaire fonctionne comme un mécanisme anti-inflammatoire dans d'autres modèles d'inflammation systémique et locale [98].

Les psychobiotiques sont capables de réguler la réponse de l'organisme à l'inflammation en réduisant la production de cytokines, ce qui stimule la libération d'une cytokine anti-inflammatoire IL-10 [91].

3.2.3-Voie endocrinienne :

Une troisième façon dont les psychobiotiques semblent agir sur le cerveau consiste à exercer des effets sur le système de réponse au stress du corps, qui implique le cerveau et les glandes surrénales. Ce système, connu sous le nom d'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA),

devient dysfonctionnel dans le contexte d'un stress ou d'une maladie chronique. Lorsqu'un dysfonctionnement de l'axe HPA se produit, il y a une interruption de la production et des fonctions des hormones liées au stress. Cela joue probablement un rôle central dans les troubles de l'humeur et les problèmes cognitifs.

L'axe HPA est considéré l'axe efférent du stress central coordonnant la réponse adaptative de l'hôte à une variété de facteurs de stress [89].

Les voies afférentes vagales se terminent dans le NTS puis projettent également avec une viscérotopie sur le noyau parabrachial pontique, l'amygdale et le locus coeruleus (principal noyau noradrénergique central impliqué dans le stress). Le NTS relaye également l'information viscérale via des neurones adrénergiques du groupe A2, sur le NPV de l'hypothalamus autour des neurones à facteur de libération de la corticotropine (CRF), principal neuromédiateur du stress pour activer finalement l'axe HPA appelé pareillement axe corticotrope anti-inflammatoire.

L'axe HPA fait partie du système limbique, un système complexe composé d'une interaction entre l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus, qui est activé par des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) systémiques élevées, par la sécrétion du CRF. La sécrétion hypothalamique de CRF, à son tour, stimule la sécrétion de l'hormone surrénocorticotrope (ACTH) de l'hypophyse qui, à son tour, conduit à la libération du cortisol des glandes surrénales. La libération de ce dernier influence en outre la production de cytokines à partir des cellules immunitaires [84]. De plus, l'hormone du stress, la corticostérone chez les rongeurs (cortisol chez l'homme) peut augmenter considérablement la perméabilité épithéliale intestinale et réduire la fonction de barrière, contribuant ainsi aux influences importantes sur la composition du microbiote intestinal [99]. De ce fait, les bactéries Gram négatifs productrices de LPS induisent des cytokines pro-inflammatoires, le TNF- α , INF- γ , IL-6 et 12 qui peuvent se déplacer dans la circulation en raison des fuites présentes dans l'épithélium intestinal, déclenchant une bactériémie et des réponses immuno-inflammatoires systémiques. Ces cytokines peuvent migrer vers le SNC où elles ont la capacité d'altérer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et permettre l'accès à des processus inflammatoires potentiellement pathogènes. L'utilisation de psychobiotique rétablit la fonction de barrière intestinale, en délivrant et en favorisant la croissance du microbiote Gram positif qui produit le glucagon-like peptide-2

(GLP-2), une protéine hormonale chargée de maintenir l'intégrité de l'épithélium intestinal et de diminuer les niveaux de glucocorticoïdes circulants et cytokines pro-inflammatoires [89]. Cet axe neuro-endocrinien-immunitaire a pour but d'assurer l'homéostasie de l'organisme et toute rupture de cet axe favorise une inflammation ou une infection [84].

L'axe HPA est soumis à une programmation par des événements de début de vie. Par exemple, à l'âge adulte, les nouveau-nés des animaux manipulés présentent des réponses HPA atténuées au stress par rapport aux animaux non manipulés. En revanche, les animaux adultes exposés à une privation maternelle répétée et prolongée en tant que nouveau-nés présentent une réponse HPA accrue au stress. Ces effets persistent à l'âge adulte, et l'hyperactivité des réponses HPA qui en résulte est associée à l'incidence de la neuropathologie liée à l'âge, comme les troubles de la mémoire.

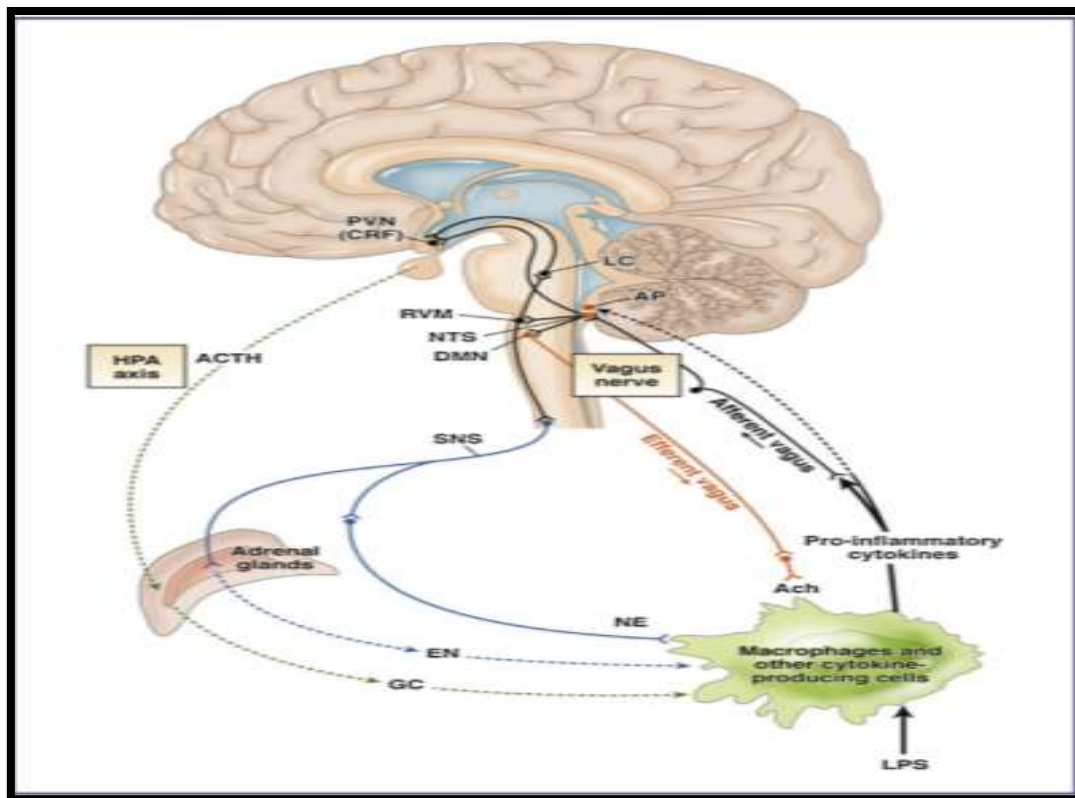


Figure 13 : Axe neuro-endocrinien-immunitaire [88]

De plus, il est devenu évident que le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans le développement et la régulation de système neuroendocrinien. Pour explorer l'influence du microbiote sur l'axe HPA, nous avons étudié la réponse de HPA au stress en comparant des souris génétiquement identiques qui n'avaient aucune exposition aux micro-organismes (souris GF) ; des souris élevées avec un microbiote fonctionnel normal, classées comme étant exemptes de pathogènes spécifiques (SPF) ; et des souris élevées avec un groupe sélectionné d'organismes (gnotobiotiques). Nous avons noté que l'élévation des réponses plasmatiques de l'ACTH et de la corticostérone au stress de contention était considérablement plus élevée chez les souris GF que chez les souris SPF.

Il est intéressant de noter que la réponse améliorée au stress HPA des souris GF a été partiellement corrigée après reconstitution avec des excréments SPF à un stade précoce de développement (à l'âge de 6 semaines) alors qu'une telle correction n'a pas été trouvée lorsque la reconstitution a été effectuée plus tard dans la vie (à l'âge de 14 semaines). Par conséquent, l'inversion induite par les microbes au niveau de l'axe HPA est étendu à l'âge adulte, mais seulement si la colonisation bactérienne s'est produite tôt dans la vie. La colonisation à l'âge adulte a été inefficace, ce qui suggère qu'il existe une fenêtre critique de sensibilité à ces effets en ce qui concerne l'interaction bactérie-hôte [100].

• 4-Souches des psychobiotiques :

L'administration de probiotiques (psychobiotiques) introduit directement dans la lumière des bactéries bénéfiques pour la santé telles que certaines souches de *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Streptococci* et des souches de levure non pathogènes. Les prébiotiques, comme les fructanes non digestibles et les galactooligosaccharides, attribuent également au microbiote commensal et aux probiotiques un bénéfice concurrentiel sur les autres microbiotes potentiellement pathogènes, en agissant comme substrat sélectif pour une croissance plus compétitive[89]. La liste qui sera présentée par la suite correspond aux psychobiotiques qui ont été bien étudiés au cours des dernières années et qui se sont révélées efficaces. Ces bactéries doivent être compatibles entre elles dans une formule psychobiotique combinée. Il est utile de noter que la plupart sont des *bifido* et *lacto* bactéries, et que la liste n'est pas finie ou définitive car il s'agit d'un domaine nouveau et qu'il y'a énormément de travaux en cours. Après la

majorité des noms des psychobiotiques, entre parenthèse, un nombre identifie la souche spécifique employée dans l'étude. Ces chiffres sont généralement déposés par les fabricants, qui ont généralement isolé chaque souche pour une fermentation à grande échelle [57].

4.1-Les psychobiotiques probiotiques :

Le mécanisme d'action de chaque psychobiotique sera détaillé par la suite, la signalisation des effets des psychobiotiques se fait par différentes manières [101]:

- Sécrétion des neurotransmetteurs qui agissent via la voie neuronale.
- Production de butyrate qui renforce la barrière intestinale et diffuse à travers la circulation pour réguler l'expression de BDNF et réduire l'inflammation du cerveau.
- Sécrétion des protéines bactériennes : les gasséricines qui augmentent l'activité parasympathique pour faciliter le sommeil et améliorer la composition du microbiote intestinal. Les serpins qui modifient les activités neuronales du cerveau par la voie neuronale. Les lactocépines qui diminuent les chimiokines pro-inflammatoires dans les cellules entérochromafine intestinales (IEC).
- Sécrétion des molécules bioactives qui affectent le système central et empêchent l'hyperactivité de l'axe HPA.

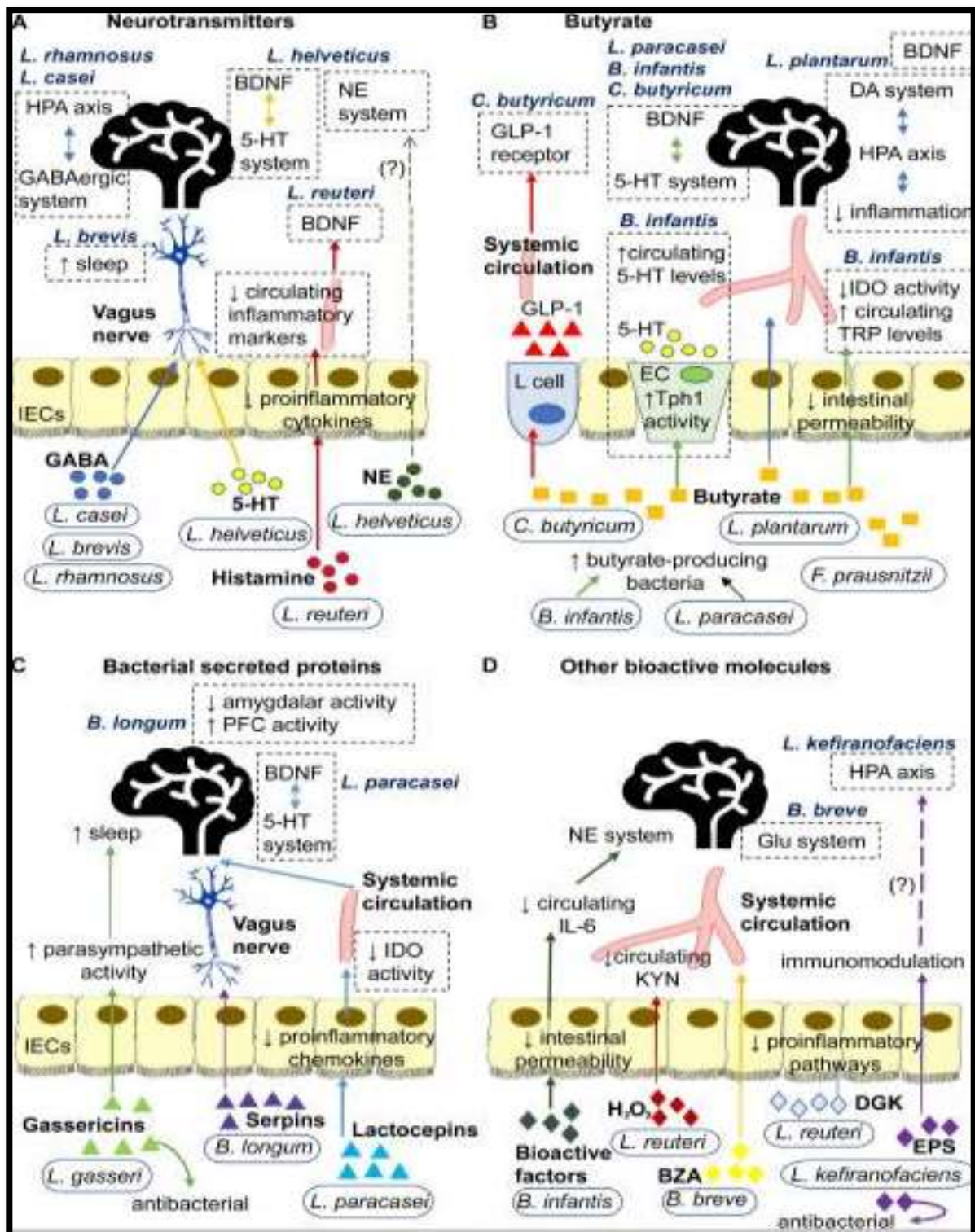


Figure 14 : Mécanismes de signalisation aux effets antidépresseurs des probiotiques [111]

- ***Bifidobacterium longum* (R0175 & 1714& NC3001) :**

L'espèce *Bifidobacterium longum* comprend trois sous-espèces, *longum*, *infantis* et *suis*. Plusieurs souches de la sous-espèce *infantis* et *longum* ont été isolées de l'intestin infantile et adulte de l'homme et développées comme probiotiques pour une utilisation chez les enfants et les adultes. Des études in vitro et in vivo sur des animaux ont identifié un certain nombre de propriétés d'importance clinique potentielle parmi les souches de *B. longum*. Ceux-ci ont inclus des effets antiviraux, métaboliques, antioxydants en réduisant le cholestérol, immunomodulateurs et neuromodulateurs, ainsi que des effets potentiellement bénéfiques sur la circulation systémique, le transport intestinal et la barrière intestinale. Chez l'homme, des effets anti-inflammatoires ont été signalés dans différents contextes et des avantages cliniques ont été affirmés dans la constipation, la colite ulcéreuse, et la maladie cœliaque. Il aide également à atténuer l'intolérance au lactose et aux allergies alimentaires [102]. Via le système neuroendocrinien et le nerf vague, *B. longum* réduit les niveaux d'anxiété et du cortisol. Par ses effets sur les facteurs de croissance hippocampique, il peut également réduire la dépression, améliorer la cognition et sera donc utile pour les personnes en bonne santé qui désirent améliorer leurs performances. Sous le stress, il peut améliorer les capacités d'adaptation. Il a été testé sur l'homme et les résultats suivent ceux trouvés chez les souris et les rats. Dans une étude clinique, la consommation de ce psychobiotique pouvait affecter la réponse au stress et la cognition chez des volontaires sains. Les résultats indiquent que la consommation de *B. longum* 1714 réduit la perception du stress, les niveaux du cortisol le matin et améliore la mémoire. *B. longum* augmente la quantité de tryptophane disponible, un précurseur de la sérotonine, qui peut avoir un effet antidépresseur. Il s'agit du même neurotransmetteur impliqué dans les ISRS [57].

Le traitement par *B. longum* a diminué les symptômes de type dépressif chez les souris anxieuses et les patients atteints du SII souffrant de dépression et / ou d'anxiété légères à modérées. La supplémentation en *B. longum* a également présenté une efficacité anxiolytique dans de nombreuses études sur l'homme et l'animal. Cependant, *B. longum* n'a pas affecté l'état inflammatoire intestinal chez les animaux et les humains, ce qui indique un manque de fonction immunomodulatrice.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que *B. longum* affaiblissait l'excitabilité des neurones myentériques murins. Les souris avec des intestins enflammés qui ont été nourries avec *B. longum* ont démontré des comportements similaires à l'anxiété, et cet effet a cessé lors de la vagotomie. Curieusement, la consommation de *B. longum* a également atténué l'anxiété chez les souris enflammées du côlon qui ont été vagotomisées avant le traitement. Le génome de *B. longum* code pour le serpin, un inhibiteur de la sérine protéase qui inhibe l'activation des neurones entériques en supprimant la sécrétion des protéases de type élastase des IEC. Ces études soutiennent l'hypothèse selon laquelle *B. longum* interagit avec l'hôte via la voie neuronale. Par la suite, l'activité neuronale et l'axe HPA du cerveau peuvent être modifiés. Les individus consommant *B. longum* avaient une activité neuronale accrue dans le cortex préfrontal et une activité neuronale diminuée dans les régions amygdale et fronto-limbique. Des anomalies dans l'anatomie et l'activité de l'amygdale et du cortex préfrontal sont couramment détectées chez les patients déprimés. De plus, l'apport de *B. longum* a exercé des effets simultanés d'abaissement des glucocorticoïdes et d'anxiolyse chez l'homme et la souris suggérant que *B. longum* module potentiellement l'axe HPA [101]. La souche NC3001 est prouvée avoir également un effet anxiolytique qui est éliminé par la vagotomie [68].

- ***Bifidobacterium infantis* :**

B. longum spp. *infantis* 35624 s'est avéré réussir à transmettre à travers le tractus gastro-intestinal et être récupérable dans des échantillons fécaux en nombre équivalents à ceux associés aux bénéfices cliniques. Des effets anti-inflammatoires ont été signalés chez des volontaires normaux, avec sa capacité à supprimer des biomarqueurs essentiels de l'inflammation systémique, tels que les niveaux de protéine C-réactive (CRP) et le TNF α dans les troubles associés à un phénotype pro-inflammatoire, tels que le psoriasis, la colite ulcéreuse et le syndrome de fatigue chronique. Des bénéfices cliniques par rapport au placebo et à un *Lactobacillus* ont cependant été dévoilés dans deux essais randomisés contrôlés contre placebo dans le SII. De plus, il était bien toléré et n'était associé à aucun événement indésirable majeur. La sécurité et la tolérabilité ont également été rapportées dans une étude de cette même souche chez des enfants souffrant de diarrhée [103].

B. infantis favorise la croissance des bactéries productrices de butyrate. Grâce au butyrate, *B. infantis* régule à la hausse l'activité de tryptophane hydroxylase (Tph1) des IEC, ce qui augmente la 5-HT circulante et renforce la barrière intestinale pour réduire l'activité indolamine 2,3-dioxygénase (IDO) et augmenter le tryptophane circulant, qui affectent tous deux le système central 5-HT et l'expression du BDNF.

Le traitement par *B. infantis* a manifesté deux changements physiologiques *in vivo*. Premièrement, il a diminué les taux plasmatiques d'IL-6 chez la souris et les patients souffrant de maladies inflammatoires. Chez les souris déprimées, la libération d'IL-6 était également en corrélation positive avec la gravité de la dépression. Deuxièmement, *B. infantis* a augmenté les niveaux de NE dans le tronc cérébral murin contenant la majorité des neurones NE. Par conséquent, *B. infantis* régule l'IL-6 plasmatique et le système central NE pour exercer un effet antidépresseur. Ce mécanisme semble être indépendant du nerf vague, car le gavage oral de *B. infantis* a également diminué les niveaux de cytokines pro-inflammatoires (y compris l'IL-6) chez les souris vagotomisées avec un côlon enflammé [101].

Un programme de recherche a étudié l'effet de *B. infantis* sur des rats dans le test de nage forcée, les réponses au stress, l'inflammation et l'activité monoaminergique. Il y a eu des augmentations significatives du tryptophane, le précurseur de la sérotonine, dans le plasma. Il y'avait également des concentrations diminuées d'acide 5-hydroxyindolacétique, le métabolite de la sérotonine, dans le cerveau. Cela a été pris comme preuve d'une diminution du renouvellement sérotoninergique. Comparé aux rats nourris avec des véhicules, le sang de rats nourris avec des probiotiques présentait des concentrations réduites du facteur de nécrose tumorale des cytokines pro-inflammatoires- α , de l'interleukine-6 et de l'interféron- γ . Ces réductions caractérisent conjointement une réponse pro-inflammatoire atténuée [104].

Lors d'un épisode de stress secondaire, on observe une augmentation de l'ACTH et de la libération de corticostérone chez les jeunes souris GF, par rapport aux jeunes souris conventionnelles exemptes de pathogènes spécifiques (SPF) [105].

L'augmentation des taux d'ACTH et de corticostérone induite par le stress a été complètement inversée dans le GF souris lorsqu'elles ont été colonisées par *B. infantis*, mais seulement partiellement inversées lorsque les souris ont été colonisées par *B. infantis* dans le microbiote des souris SPF. Ces résultats suggèrent qu'ils sont présents dans le microbiote des souris SPF

bactéries qui contribuent à la suppression de la réponse ACTH[106].De plus, chez les animaux exempts de germes, les niveaux de NA et de 5-HT dans le cortex et l'hippocampe sont significativement réduits [65].

L'administration de *B.infantis* dans le modèle de séparation maternelle de rat évaluant son effet sur la dépression, a prouvé que le traitement probiotique a entraîné une inversion du comportement, normalisation de la réponse immunitaire et restauration des concentrations basales de NA dans le tronc cérébral [66].

- ***Bifidobacterium breve* (1205) :**

B.breve a montré des résultats similaires à *B.longum*, mais avec des légères différences. Il semble avoir une plus grande influence sur l'anxiété que la dépression. Il empêche la croissance d'*E.coli*, ainsi que de *Candida albicans*, le champignon responsable d'infections à levures. Son fort effet antipathogène peut expliquer pourquoi il aide à lutter contre la diarrhée, les SII et les allergies. Il améliore la santé intestinale des bébés prématurés et de ceux nés par césarienne, souvent avec un impact à vie. De plus, *B.breve* est connu depuis longtemps pour atténuer les problèmes associés aux antibiotiques [57].

Le répertoire enzymatique possédé par les souches de *B. breve* simplifie leur digestion des polysaccharides végétaux et de la mucine ; Les souches *B. breve* peuvent pareillement, dans les bonnes circonstances, influencer fondamentalement le métabolisme des acides gras de l'hôte. En laboratoire, les souches *B. breve* se sont également révélées anti-inflammatoires et immunomodulatrices, ces derniers effets prédisant une capacité à moduler les réponses allergiques chez l'homme. Comme pour les autres *bifidobactéries*. L'efficacité de souches spécifiques a été démontrée dans des modèles animaux d'asthme allergique, d'entérocolite nécrosante et de colite ulcéreuse [107].

Il aide à atténuer l'anxiété chez une souris élevée pour être anxieuse. Alors que *B.longum* agissait comme anti-dépresseur, *B.breve* réduisait l'anxiété. Les deux espèces se comparent bien à l'antidépresseur (escitalopram) pour réduire l'anxiété et la dépression [108].

Le traitement par *B. breve* a amélioré les symptômes de la dépression chez les souris anxieuses, les souris souffrant de stress chronique et les patients schizophrènes souffrant de dépression. La supplémentation de *B. breve* a également amélioré l'humeur et la cognition chez les

personnes âgées souffrant de troubles cognitifs légers. Une étude a démontré que le mécanisme antidépresseur de *B. breve* implique la génération d'acide benzoïque. *B. breve* convertit l'albiflorine en acides benzoïques qui affecte le système Glutaminergique par la voie humorale. L'acide benzoïque administré par voie orale atténue la dépression chez la souris, il traverse facilement la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique pour inhiber la D-acide aminé oxydase qui catabolise la D-sérine, un co-agoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR, un type de récepteur Glu). La D-sérine et les NMDAR sont des cibles thérapeutiques dans les troubles neuropsychiatriques, tels que la dépression, la schizophrénie et les troubles cognitifs. Dans cette optique, l'apport de *B. breve* a augmenté les synapses Glu chez les souris soumises à un stress chronique tout en traitant ses comportements de type dépressif [101].

- ***Bifidobacterium animalis* (DN 173 010, BB-12, Bi-07) ou *Bifidobacterium animalis lactis* (HN019, DR10) :**

B. animalis, un autre membre des genres bifido qui comprend la sous-espèce *B. animalis lactis*, a démontré un avantage pour les personnes atteintes de colite ulcéreuse. Il a été démontré qu'elle améliore à la fois la constipation et la diarrhée associées au syndrome de côlon irritable. Cette bactérie démontre une activité d'hydrolyse du sel biliaire in vivo, adhère aux cellules épithéliales et favorise l'intégrité de la barrière intestinale. Il accélère le transit colique chez l'homme ; dans une étude intéressante sur la souris, cette même sous-espèce s'est avérée hydrolyser les sennosides en leurs parties actives à partir d'une préparation à base de plantes, accentuant ainsi leurs effets laxatifs. Dans un modèle animal du syndrome du côlon irritable, *B. animalis* spp. *lactis* BB-12 a activé la réponse au stress mais a régulé également certains changements inflammatoires associés à SII.

Chez les sujets atteints du syndrome du côlon irritable prédominant de constipation, ces effets se sont traduits par des avantages cliniques. Dans l'une de ces études, une réduction du symptôme subjectif des ballonnements et des mesures objectives de la distension abdominale étaient également évidentes. Il a également été démontré que cette souche réduit les symptômes gastro-intestinaux mineurs dans la population générale.

Deux préparations commerciales contiennent des souches de *B. animalis* spp. *lactis*, une *B. animalis* spp. *lactis* DN-173 010, souvent appelé *B. lactis* DN-173 010, est couramment

disponible dans un produit laitier fermenté combiné à deux cultures de démarrage de yogourt : *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* et l'autre contient *B. animalis* spp. *lactis* BB-12 est disponible seul ou en combinaison avec d'autres probiotiques ou un prébiotique (en tant que synbiotique) dans une variété de préparations (compléments alimentaires, préparations pour nourrissons et produits laitiers fermentés). *B. animalis* est un habitant normal du côlon mammifère et a été isolé des cultures laitières. *B. animalis* spp. *lactis* se qualifie par sa forte résistance à l'acidité et au stress oxydatif, il adhère à la mucine intestinale et s'amplifie dans les milieux à base de lait ; spécifications essentielles étant donné sa formulation fréquente sous forme de yaourt et son besoin de survivre au transit dans l'intestin. Des études détaillées ont identifié et caractérisé une endopeptidase dans cette bactérie, conférant ainsi une capacité à utiliser les protéines du lait et les peptides dérivés du lait.

Le génome complet de *B. animalis* spp. *lactis* BB-12 a été séquencé et une étude de son protéome extracellulaire a identifié des protéines pertinentes pour les bénéfices cliniques. Dans un modèle animal, *B. animalis* spp. *lactis* DN-173 010 a été démontré exercer des effets anti-inflammatoires dans un modèle à élimination directe de la colite. Ces effets étaient associés à certains changements métaboliques dans le côlon, notamment une baisse du pH lumininal et une augmentation des concentrations d'AGCC, de propionate et de butyrate créant un environnement hostile aux entérobactéries.

Il a été démontré que cette même souche réduit l'incidence des cryptes aberrantes, la mutagénicité fécale ainsi que les niveaux d'activité bêta glucuronidase et UDP-glucuronyl-transférase dans les fèces tout en altérant simultanément le métabolisme des acides biliaires et en favorisant la sécrétion d'IgA ; effets pouvant empêcher le développement d'un cancer du côlon.

Grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et de l'utilité des *bifidobactéries* dans l'intestin du nouveau-né, les souches de *B. animalis* ont également été étudiées chez des prématurés pour leur potentiel à prévenir ou à réduire l'impact de l'entérococolite nécosante. De nombreuses études cliniques sur *B. animalis* spp. *lactis* BB-12 s'est concentré, en revanche, sur l'immunité. Sur la base de la démonstration d'une variété d'effets immunomodulateurs chez des sujets humains sains et malades, la souche a été évaluée pour son potentiel à prévenir les infections courantes et à gérer les troubles inflammatoires [109].

B.animalis est ami avec d'autres psychobiotiques, y compris divers *Bifido* et espèces *Lacto*. Il en résulte une augmentation de leurs nombres, offrant un rapport qualité-prix supplémentaire. Il a été démontré que *B.lactis* améliore l'humeur lorsqu'il est utilisé en combinaison avec *L.bulgaricus*, *S.thermophilus* et *L.lactis* [57].

- ***Bifidobacterium bifidum* :**

B.bifidum est le plus ancien ami bactérien des personnes nées par voie vaginale. Il a été isolé la première fois de l'intestin du nourrisson, les nouveau-nés le récupèrent généralement lorsqu'ils traversent le canal génital. *B. bifidum* est un constituant important du microbe colique et est particulièrement répandu dans le côlon des nourrissons allaités au sein qui, avec *B. longum* et *B. breve*, constitue l'une des espèces bactériennes commensales dominantes.

Les souches de *B. bifidum* produisent des bactériocines et leur activité antibactérienne est également renforcée par la couche d'exopolysaccharide. Des études in vitro ont identifié le répertoire enzymatique de cette espèce ainsi que ses effets immunologiques, antiviraux et non carcinogène. Impacts potentiellement importants sur le plan clinique sur l'entérocolite nécrosante, le vieillissement et la sénescence immunitaire, l'infection à *Helicobacter pylori*, la maladie inflammatoire de l'intestin et la mucite liée à la chimiothérapie du cancer a été démontrée dans des modèles animaux appropriés.

Une préparation probiotique contenant *B. bifidum* s'est avérée réduire la survenue d'infections des voies respiratoires supérieures chez des étudiants par ailleurs en bonne santé mais «stressés académiquement». Des bénéfices dans l'eczéma et l'infection à *C. difficile*, dans la prise en charge de la diarrhée radio-liée et dans la prévention de la diarrhée liée au rotavirus chez l'enfant ont également été démontrés. Les effets métaboliques et neuromodulateurs se sont traduits par des avantages dans l'hyperlipidémie et les réponses gastro-intestinales au stress [110].

Il a été démontré que son association avec *L.acidophilus* et *L.casei* (sous forme de capsules) pendant 8 semaines aide les personnes atteintes d'un trouble dépressif majeure à améliorer le score de l'inventaire de dépression.

Une amélioration significative du métabolisme de l'insuline et une diminution du stress oxydatif ont également été constatées. De même, des améliorations significatives du fonctionnement cognitif et certaines mesures métaboliques ont été observées chez les patients diagnostiqués

avec la maladie d'Alzheimer après administration d'un probiotique contenant *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* et *L. fermentum* [111].

- ***Lactobacillus acidophilus* (ATCC 4356) :**

L. acidophilus est la bactérie la plus populaire dans les formulations probiotiques et psychobiotiques. Elle a été isolée pour la première fois en 1900 par Moro, dans les fèces et la cavité buccale des nourrissons normaux. Le génome complet a été séquencé en 2005, ce qui était notable pour les protéines de liaison au mucus et à la fibronectine proposées pour être impliquées dans la capacité de *L. acidophilus* à adhérer à la muqueuse des mammifères. Elle a une longue histoire de sécurité et se trouve dans les aliments fermentés tels que le yaourt, la choucroute et le kéfir. Elle aide à prévenir la diarrhée et est utile dans le traitement de la prolifération bactérienne intestinale. Elle réduit non seulement l'inflammation mais augmente également les récepteurs opioïdes et cannabinoïdes, agissant comme un analgésique et atténuant la douleur intestinale. En outre, *L. acidophilus* a été utilisé pour le traitement d'un large éventail de conditions cliniques chez l'homme (et les animaux domestiques) avec des degrés de succès variables, dans les troubles vaginaux (candidose, vaginose), l'hypercholestérolémie, *Helicobacter pylori* et autres infections entériques, dermatite allergique et rhinite, insuffisance rénale et hépatique, diarrhée infectieuse et associée aux antibiotiques, diverses formes de maladie inflammatoire de l'intestin [112].

Le cocktail *L. acidophilus*, *L. fermentum* et *B. animalis* subsp. *lactis* a amélioré les capacités cognitives et les données électroencéphalographiques de sujets souffrant de diabète [68].

- ***Lactobacillus delbrueckii* (bulgaricus) et *Lactobacillus helveticus* (R0052 & NS8) :**

L. bulgaricus était la souche présente dans le «lait aigre» recommandé par Metchnikov pour «détoxifier» le côlon et prolonger la vie. *L. delbrueckii* (bulgaricus) se trouve dans le yaourt et le kéfir et souvent associé avec d'autres espèces de *Lacto* et *Bifido* dans ces produits. Il a été démontré qu'il améliore l'humeur lorsqu'il est utilisé en mélange avec d'autres fermenteurs à lait. Parce qu'il fermente le lactose, il peut aider dans l'intolérance au lactose. Des études

humaines ont montré qu'il améliorait la fonction immunitaire et modérait la réponse aux stimuli émotionnels.

Récemment, *L.bulgaricus* a été reclassé comme *L.helveticus* qui est un ajout populaire dans les cultures de fromage, car il inhibe les saveurs amères. Il a été démontré qu'il réduit la pression artérielle ainsi que la dépression et l'anxiété. Des études récentes indiquent que l'augmentation du niveau de *Lacto* dans l'intestin abaisse la tension artérielle des personnes souffrant d'hypertension. Son principal mode d'action est de réduire l'inflammation et d'améliorer la signalisation de la sérotonine. Dans les modèles animaux de maladie du foie, *L.helveticus* aide à prévenir l'anxiété et les troubles cognitifs. Des études ont dévoilé que *L.helveticus* peut atténuer l'inflammation et l'anxiété liées à l'alimentation occidentale. Bien que la plupart de ces études aient été réalisées chez la souris, des études chez l'homme ont montré que *L.helveticus* améliore l'absorption des nutriments, élimine les allergènes et combat les agents pathogènes. Son utilisation dans la fabrication du fromage garantit qu'il est sans danger pour la consommation humaine [57].

Les preuves suggèrent que *L. helveticus* peut moduler le système central NE et l'axe HPA pour améliorer la cognition, et le système central 5-HT et l'expression du BDNF pour réduire la dépression. La supplémentation de *L. helveticus* a amélioré la mémoire et les performances cognitives chez les rats soumis à un stress chronique, comparables aux rats traités avec le citalopram (ISRS). Cette amélioration de la mémoire était corrélée à une augmentation des taux plasmatiques d'IL-10 et de NA hippocampique et à une réduction des taux plasmatiques de corticostérone et d'ACTH. Une étude antérieure a également révélé que l'ingestion de *L. helveticus* améliorait la mémoire et atténuait l'inflammation intestinale chez les rats induits par la neuroinflammation. Cependant, une autre étude a rapporté que l'amélioration de la mémoire chez les souris traitées par *L. helveticus* n'était pas en corrélation avec l'état de l'inflammation intestinale. Malgré cette différence, il est bien établi que le système NA hippocampique et l'axe HPA interagissent tous deux pour réguler le métabolisme du glucose hippocampique pour la consolidation de la mémoire. Ce mécanisme peut être affecté par le NA microbien, car *L. helveticus* a produit du NA in vitro en quantités supérieures à la circulation sanguine humaine. Il a également été démontré in vivo que les bactéries intestinales sont responsables de la conversion du NA conjugué en sa forme biologiquement active. Ce NA neuroactif influence

probablement l'axe microbiote-intestin-cerveau, mais le mécanisme exact reste inconnu. Le mécanisme antidépresseur semble similaire entre *L. helveticus* et le citalopram : les deux augmentaient l'expression de BDNF hippocampique et les niveaux de 5-HT. Les cultures de *L. helveticus* ont produit du 5-HT à des concentrations proches de celles de la circulation sanguine humaine. Comme montré in vivo, le microbiote intestinal a une fonction indispensable dans la déconjugaison du 5-HT conjugué au glucuronide pour générer leurs homologues libres et biologiquement actifs en quantités considérables. L'hypothèse est que le 5-HT luminal intestinal peut sensibiliser les récepteurs 5-HT 3A des neurones entériques en stimulant le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales des IEC. Les récepteurs 5-HT3 sont également exprimés sur les IEC et les afférences vagales. Par conséquent, on peut supposer que *L. helveticus* influence les circuits centraux 5-HT via la voie neuronale. Cela est confirmé par une étude récente montrant que l'apport de *L. helveticus* augmentait l'expression des récepteurs 5-HT 1A dans le noyau accumbens qui est une région du cerveau impliquée dans le comportement de récompense tout en rétablissant les comportements des souris déprimées. Les souris stressées chroniquement qui ont ingéré *L. helveticus* ont affiché une augmentation des niveaux de BDNF hippocampique et une neurogenèse dans le noyau accumbens. Les systèmes BDNF et 5-HT centraux sont synergiques, grâce auxquels la 5-HT régule positivement la signalisation hippocampique pour augmenter l'expression et la synthèse du BDNF. Le BDNF élevé, à son tour, facilite la neurogenèse des neurones 5-HT. Par conséquent, *L. helveticus* augmente probablement les niveaux de BDNF hippocampique via la modulation des circuits 5-HT, d'une manière similaire aux ISRS [101].

L'administration des souches uniques *L. helveticus* NS8 a réduit l'anxiété, la dépression et le dysfonctionnement cognitif. De plus, *L. helveticus* NS8 a augmenté les niveaux de sérotonine, de noradrénaline et de BDNF dans l'hippocampe [113].

Récemment, une étude évaluant l'effet d'une combinaison de *L. helveticus* et *B. longum* a démontré que ce cocktail probiotique réduit le comportement anxieux des animaux et avait des effets psychologiques bénéfiques avec une diminution des niveaux du cortisol sérique chez l'homme. Ce même cocktail a également renversé les effets comportementaux liés à la dépression observés après infarctus du myocarde chez le rat [83].

L'HPA peut induire une cognition médiée par la neuroinflammation. À l'appui de ce rôle pathogène, une étude montre que l'HPA induit une neuroinflammation dans le cerveau, l'hippocampe et le cortex préfrontal, et altère la capacité d'apprentissage et la mémoire spatiale chez le rat. Par conséquent, le traitement par *L.helveticus* NS8 peut être bénéfique pour les troubles cognitifs parce que le déclin cognitif s'est amélioré et la neuroinflammation est atténuée avec ce traitement et cela est réalisé par la capacité de cette souche à supprimer l'inflammation en appuyant sur l'activation des NF- κ B [114].

- ***Lactobacillus rhamnosus* (IMC 501, JB-1, GG) :**

L.rhamnosus s'est avéré utile pour traiter les allergies aux arachides, la diarrhée, la dermatite et l'obésité. Il a été démontré dans les études sur les animaux de réduire à la fois la dépression et l'anxiété, éventuellement en augmentant les niveaux du transmetteur GABA. Les effets dépendent du nerf vague car quand il est sectionné, les effets disparaissent. *L.rhamnosus* peut atténuer le trouble obsessionnel compulsif (TOC) chez la souris. Il abaisse les niveaux de corticostéroïdes, ce qui réduit les niveaux de stress, et il produit des acides gras à chaîne courte, y compris le butyrate, qui nourrissent et guérissent l'intestin. Le butyrate peut également pénétrer le BBB, où il agit comme un antidépresseur. Il a été démontré qu'un traitement régulier avec *L.rhamnosus* a induit des altérations dépendantes de la région dans le GABA dans tout le cerveau par rapport aux témoins. Les altérations de l'expression du GABA sont impliquées dans la pathogenèse de l'anxiété et de la dépression, qui sont très comorbides avec des troubles fonctionnels de l'intestin. Plus important encore, *L.rhamnosus* a réduit la corticostérone induite par le stress et les comportements liés à l'anxiété et à la dépression. De plus, les effets neurochimiques et comportementaux n'ont pas été trouvés lorsque le nerf vague a été sectionné, identifiant ce dernier comme une voie de communication modulatrice majeure entre les bactéries intestinales et le cerveau.

L.rhamnosus se trouve dans le yogourt, le fromage, le kéfir, les saucisses fermentées et le soja. Il faut tenir compte de l'utilisation de ce psychobiotique chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli comme les personnes atteintes de VIH ou de lupus car il peut provoquer des septicémies. *L.rhamnosus* GG est l'une des souches les mieux étudiées et il a été démontré qu'elle est efficace dans le traitement du SII [57]. En outre, l'administration orale de *L.*

rhamnosus a réduit les comportements de type dépressif chez les souris normales et saines et les souris stressées chroniquement. Les femmes post-partum et les personnes obèses qui ont été supplémentées avec *L. rhamnosus* ont rapporté des pensées dépressives plus faibles par rapport au groupe témoin. L'introduction de *L. rhamnosus* dans la lumière intestinale a augmenté le taux de déclenchement du nerf vague et des neurones entériques chez la souris. Ces résultats suggèrent que *L. rhamnosus* signale au cerveau par la voie neurale, ce qui peut influencer le système GABAergique central et l'axe HPA pour manifester un effet antidépresseur. Cependant, il n'est pas clair si les neurotransmetteurs, les cytokines ou d'autres molécules sont impliqués dans la signalisation neurale de *L. rhamnosus*.

L. rhamnosus sécrète du GABA qui peut signaler le système GABAergique central et l'axe HPA par la voie neurale, son apport a modifié l'expression de l'ARNm central des récepteurs $GABA_A$ et $GABA_B$ tout en réduisant les comportements dépressifs et anxiogènes chez la souris. Avec les prébiotiques, l'apport de *L. rhamnosus* a diminué l'expression de l'ARNm de l'hippocampe $GABA_{A\alpha 2}$ chez les souris stressées. Il a produit du GABA et du glutamate efficacement à partir de glutamate décarboxylase microbienne et de glutaminase, respectivement, in vitro. Ces mécanismes de biosynthèse utilisés par les microbes pour synthétiser Glu et GABA sont mutuels dans les neurones, qui soutiennent la communication interdomaine du GABA microbien. Il a été démontré in vitro que le GABA microbien intestinal peut traverser la barrière intestinale via un symporteur $H^+ / GABA$ et pourra par la suite interagir avec les récepteurs et transporteurs GABA qui sont largement exprimés sur les neurones entériques et les afférents vagues. L'administration de *L. rhamnosus* a réduit les niveaux de corticostérone plasmatique induits par le stress chez les souris qui ont évité la dépression. Cela pourrait être dû à l'innervation des neurones NPV par les synapses GABAergiques qui peuvent être désensibilisées par un stress aigu. Les signaux GABA inhibés permettent la libération continue de CRF par les neurones NPV, ce qui conduit finalement à une surproduction de cortisol et une hyperactivité de l'axe HPA. Une altération des récepteurs GABA inhibe également la neurogenèse hippocampique, qui s'est avérée activer l'axe HPA et induire une dépression chez la souris. De tels effets peuvent être évités par la production de GABA par *L. rhamnosus* [101].

Il a un effet anxiolytique en modulant le fonctionnement du GABA. Dans une étude récente sur l'efficacité psychobiotique de *L. rhamnosus* JB-1, son activité d'antidépresseur et d'anxiolytique a été comparée à celle de la fluoxétine (un antidépresseur) [115].

L'administration de *L. rhamnosus* et *B. longum* améliore le comportement de souris infectées par le parasite *Trichuris muris* et souffrait de colite causée par le dextran sulfate de sodium, respectivement [68].

- ***Lactobacillus reuteri* :**

L.reuteri est l'une des espèces intestinales les plus répandues, présente sur un large éventail d'animaux et ayant toujours un effet positif sur la santé. Dans les souris, il a été constaté qu'il corrige les problèmes chez la progéniture née de mères suivant un régime riche en graisse, ces derniers sont nés avec un comportement social perturbé, une dysbiose gastro-intestinale et une diminution du nombre de neurones producteurs d'ocytocine dans l'hypothalamus.

L.reuteri produit des molécules antimicrobiennes, telles que des acides organiques, de l'éthanol et de la reutéline qui le rend capable d'inhiber la colonisation de microbes pathogènes et de remodeler la composition du microbiote commensal chez l'hôte, ce qui en fait un probiotique puissant et un anti-inflammatoire. Il colonise rapidement l'intestin, améliore le tonus de la peau, ainsi que la capacité de reproduction, réduit l'inflammation et augmente les niveaux d'ocytocine chez les souris et les humains. Il augmente les niveaux de la leptine (hormone de satiété) et diminue les niveaux de ghréline (hormone de faim), ce qui peut potentiellement diminuer l'apport calorique. Il a été également démontré que *L.reuteri* réduit la douleur viscérale, ce qui peut réduire l'anxiété liée à la douleur. Fait intéressant, cet effet amortissant est similaire que le *L.reuteri* soit tué ou vivant. Elle peut également réduire les niveaux de LDL et d'inflammation, contribuant ainsi à la prévention des maladies cardiaques [57].

De plus, elle peut bénéficier au système immunitaire de l'hôte, certaines souches de *L. reuteri* peuvent réduire la production de cytokines pro-inflammatoires tout en favorisant le développement et la fonction des lymphocytes T régulateurs. Etant capable de renforcer la barrière intestinale, la colonisation de *L. reuteri* peut diminuer la translocation microbienne initiatrice de l'inflammation de la lumière intestinale vers les tissus. Donc, les maladies

inflammatoires, y compris celles situées dans l'intestin ainsi que dans les tissus éloignés, peuvent être améliorés en augmentant la colonisation de *L. reuteri* [116].

L. reuteri sécrète de l'histamine qui diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les IEC. Cela peut réduire les marqueurs inflammatoires circulants, tels que le LPS, l'IL-6 et la corticostérone, et par la suite prévenir la diminution induite par l'inflammation du BDNF hippocampique [101]. C'est ce qui a été démontré dans une étude analysant l'effet de la supplémentation en *L.reuteri* NK33 et *B.adolescentis* NK98 sur le soulagement d'anxiété et dépression induites par le stress d'immobilisation chez les souris, ce traitement a supprimé de manière significative la survenue et le développement d'anxiété / dépression. Il a induit l'expression de BDNF hippocampique et de l'IL-6 dans le côlon tandis que l'activation de NF- κ B était supprimée. De plus, il a supprimé la population de protéobactéries fécales induite par la production excessive de LPS. En conclusion, NK33 et NK98 ont atténué de manière synergique l'apparition et le développement de l'anxiété / dépression et de la colite grâce à la régulation des réponses immunitaires intestinales et de la composition du microbiote [117].

L'étiologie de la dépression est en partie attribuée à une voie KYN / TRP dérégulée. Un rapport élevé de plasma KYN / TRP est souvent en corrélation positive avec la gravité de la dépression chez l'homme. Il a été dévoilé que la consommation de *L. reuteri* améliorait les comportements des souris déprimées en inversant la diminution induite par le stress des taux de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) fécal et des populations de *Lactobacillus*, et de l'augmentation de l'expression d'Indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO1) intestinale et des niveaux de KYN plasmatique. L'administration de KYN a atténué cet effet antidépresseur, ce qui indique que *L. reuteri* améliore la dépression en réduisant les taux plasmatiques de KYN. Cela est assuré car celle-ci sécrète du (H_2O_2) qui diminue l'activité d'IDO : une enzyme limitant la vitesse des cellules immunitaires qui catabolise le tryptophane en KYN, et la circulation de kynurénine, et le diacylglycerol kinase qui inhibe l'initiation des voies pro-inflammatoires. Ces résultats suggèrent que le H_2O_2 microbien peut potentiellement traverser la barrière intestinale pour supprimer l'activité IDO dans les cellules immunitaires, ce qui abaisserait les niveaux de KYN circulants [101].

- ***Lactobacillus casei* (Shirota, DN-114001, Immunita) :**

L.casei, comme d'autres espèces de *Lacto*, est utilisé dans la fabrication de fromages et des yaourts et bénéficie de la compagnie de *L.acidophilus*. Il s'est avéré utile pour prévenir la diarrhée induite par les antibiotiques et les infections à *Clostridium difficile*, qui sont toutes deux fortement associées à l'anxiété. Lorsque les patients prennent des antibiotiques, de nombreux médecins prescriront aujourd'hui du yaourt pour aider à atténuer les dommages inévitables de ces médicaments sur le microbiote, et c'est grâce au *L.casei* dans le yaourt qu'il a des effets bénéfiques. Des études chez l'homme souffrant de dépression ont montré une amélioration de l'humeur après 10 jours de consommation du yaourt contenant *L.casei*. Les patients atteints de syndrome de fatigue chronique avaient moins d'anxiété et une meilleure santé intestinale après l'avoir consommé. Fait intéressant, *L.casei* a fait augmenter le nombre de *Bifido*, ce qui a probablement contribué à l'effet [57].

Dans les essais cliniques humains, la sécurité et l'efficacité d'une intervention psychobiotique doivent être établies. Par exemple, l'administration de la souche *L. casei* Shirota a été tolérée sans aucun effet secondaire observable, ce qui suggère que l'utilisation de cette souche comme psychobiotique dans l'alimentation entérale et même chez les enfants gravement malades est sans danger. En plus de la diarrhée à *C. difficile*, les interventions probiotiques ont identifié une efficacité dans le traitement de la diarrhée induite par les norovirus chez l'homme, il protège les patients contre le risque de diarrhée radio-induite. Cette souche a également démontré son efficacité dans le traitement des lésions de l'intestin grêle associées à l'aspirine, dans l'atténuation de la fièvre lors d'une épidémie massive de gastro-entérite à norovirus en corrigeant le déséquilibre de la microflore intestinale particulière aux personnes âgées, dans la réduction du risque d'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés et dans la prévention du risque des infections. De plus, la supplémentation en Shirota de la souche *L. casei* s'est également avérée efficace dans la prévention de la résistance à l'insuline induite par un régime riche en graisses chez les sujets humains.

Son effet a été évalué chez les patients atteints de trouble dépressif majeur (TDM) qui l'ont pris en supplémentation pendant 8 semaines, les résultats étaient encourageants car des effets bénéfiques sur l'humeur, sur l'insuline et sur les concentrations sériques de glutathion ont été signalés. Il a également été démontré que la souche Shirota de *L. casei* empêche l'apparition de

symptômes physiques extérieurs chez des sujets sains exposés à des situations stressantes c'est le cas de son administration chez les étudiants en médecine soumis à un stress scolaire. Son insertion dans un psychobiotique multispèces a aidé à réduire les pensées négatives associées à une humeur triste [118].

Un traitement par *L. casei* pendant deux mois a montré une amélioration significative de l'anxiété et des symptômes dépressifs chez 39 patients souffrant d'un syndrome de fatigue chronique [105].

L'apport de *L. casei* a stimulé les afférences de vague et a diminué à la fois l'activité et la quantité de cellules exprimant le CRF dans le PVN de rats. L'injection intragastrique de *L. casei* a régulé à la baisse l'activité des efférents sympathiques dans les glandes surrénales et le foie, et cet effet a cessé lors de la vagotomie. Dans les essais cliniques, la supplémentation en *L. casei* a abaissé les niveaux de cortisol salivaire, les sensations de stress et la fréquence des symptômes liés à l'abdomen et à la grippe chez les individus stressés. Ces études impliquent que *L. casei* prévient l'hyperactivité de l'axe HPA via le nerf vague, ce qui peut par conséquent réduire les sentiments et les maladies liés au stress. *L. casei* a produit du GABA in vitro, indiquant une possibilité qu'il puisse partager un mécanisme antidépresseur de *L. rhamnosus*. Les individus stressés qui ont consommé *L. casei* ont montré des améliorations de la santé mentale et de la composition du microbiote intestinal, caractérisées par une augmentation des populations de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*. Comme la plupart des probiotiques antidépresseurs appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, la capacité antidépressive potentielle de *L. casei* est fortement appuyée [101].

- ***Lactobacillus paracasei* (IMC 502, PS23) :**

L. paracasei se trouve dans les produits laitiers fermentés et dans les mélanges probiotiques. Il a été démontré qu'il réduit les niveaux de douleur et de détresse intestinale causés par les antibiotiques et constitue un bon complément lors de la prise de ces médicaments. En association avec *L. rhamnosus*, il a été démontré qu'il minimise le stress oxydatif associé à une activité physique intense. *L. paracasei* a également été montré pour réduire les dommages au foie résultant de la consommation chronique d'alcool [57].

L'intervention alimentaire de *L. paracasei* tué par la chaleur a empêché la détérioration de l'humeur en période de stress chez les individus en bonne santé. Chez les souris déprimées induites par la corticostérone, le gavage oral de *L. paracasei* vivant ou tué par la chaleur a montré une efficacité antidépressive équivalente ou supérieure à celle de la fluoxétine. La même étude a également montré que *L. paracasei* vivant et tué par la chaleur fonctionnait par différents mécanismes. Le *L. paracasei* vivant a augmenté les niveaux de 5-HT tandis que le *L. paracasei* tué par la chaleur a augmenté les niveaux de DA dans le cerveau. Le mécanisme de signalisation de *L. paracasei* semble indépendant de l'axe HPA ou des afférents vagues. Les preuves restantes suggèrent que *L. paracasei* fonctionne potentiellement via une voie humorale à médiation immunitaire.

Il sécrète de la lactocépine, une sérine protéase qui dégrade sélectivement les chimiokines pro-inflammatoires dans les tissus iléaux enflammés des souris. La lactocépine est probablement une protéine de surface cellulaire thermolabile unique à *L. paracasei*. Les souris nourries avec *L. paracasei* vivantes présentaient des marqueurs inflammatoires inférieurs dans le sérum, comme une augmentation de l'IL-10 et de la glutathion peroxydase et une diminution du TNF- α . Une autre étude a montré que le gavage oral de *L. paracasei* vivant avec ses produits bactériens empêchait l'effet néfaste du stress sur la perméabilité intestinale chez le rat. Cela peut être lié à une activité IDO supprimée, résultant en une plus grande biodisponibilité du tryptophane pour la synthèse de 5-HT dans le cerveau. Par la suite, il a été démontré que *L. paracasei* vivant délivré par gavage augmentait les niveaux de 5-HT et 5-HIAA (le principal métabolite de la 5-HT) dans l'hippocampe et le striatum de souris. Etant donné que le 5-HT facilite la synthèse du BDNF, l'expression centrale 5-HT régulée à la hausse explique vraisemblablement l'augmentation correspondante de l'expression hippocampique du BDNF des souris soulagées de la dépression due à l'apport de *L. paracasei*. Par conséquent, *L. paracasei* peut réguler positivement le système central 5-HT-BDNF. Le traitement de *L. paracasei* vivant a également augmenté les populations fécales de *Bifidobacterium* tout en normalisant les comportements des souris déprimées. Le profil du microbiote intestinal, les marqueurs inflammatoires et les niveaux d'acétate et de butyrate ont été améliorés chez les patients atteints du SII supplémentés en *L. paracasei* vivants. Une réduction de l'inflammation systémique, associée à une amélioration de la fonction

hippocampique, a également été observée chez des rats obèses nourris avec *L. paracasei* vivant. Ainsi, *L. paracasei* vivant peut faciliter la colonisation des bactéries productrices de butyrate pour réduire l'inflammation systémique et augmenter la sécrétion de 5-HT des CE [101].

- ***Lactobacillus plantarum* (PS128, C29) :**

L. plantarum se trouve dans de nombreux aliments fermentés, y compris les cornichons, le kimchi, les olives saumurées et la choucroute, tous d'excellents moyens de consommer ce psychobiotique. Il a été démontré chez l'homme qu'il atténue les allergies au soja et réduit l'inflammation. Dans les études animales, il a été démontré qu'il améliore la mémoire, réduisant même la perte de mémoire liée à l'âge. La souche PS128 de *L. plantarum* est en concurrence avec les espèces de *Clostridia* et *Enterococcus*, donc elle augmente non seulement les niveaux de *Bifido*, mais elle abat également ceux qui sont pathogènes potentiels.

La supplémentation en *L. plantarum* a diminué les symptômes de type dépressif chez les souris soumises à un stress chronique et les adultes stressés souffrant de dépression légère. Après l'apport de *L. plantarum*, une réduction des taux plasmatiques de corticostérone et de l'inflammation ont été observées chez les souris présentant des comportements dépressifs réduits. Une autre étude a rapporté que les souris nourries avec *L. plantarum* montraient une augmentation des niveaux des AGCC (acétique et butyrique), et une diminution de la perméabilité intestinale et du niveau de mono-amine oxydase (MAO) dans le cerveau. Ces changements physiologiques peuvent être unifiés dans un mécanisme mutuel que *L. plantarum* atténue probablement l'inflammation systémique.

Les souris soumises à un stress chronique nourries avec *L. plantarum* ont présenté des comportements de type dépressif réduits, couplées à une augmentation des bactéries productrices de butyrate, telles que *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* et *Roseburia*. Il synthétise le butyrate via la synthase d'acide gras II – thioestérase, une voie butyrogène médiée par la glutamine. Le butyrate favorise la synthèse et l'assemblage des protéines à jonction serrée des IEC, il a également des propriétés anti-inflammatoires ; par exemple, le butyrate a inhibé les activités pro-inflammatoires des IEC in vitro et a interagi avec les IEC pour réguler les réponses des cellules T de l'hôte. Le butyrate peut notamment se propager dans la circulation systémique pour entraîner des effets anti-inflammatoires sur divers organes et tissus, y compris le cerveau.

En effet, le butyrate s'est avéré normaliser le comportement des rongeurs déprimés par le biais de régulations épigénétiques de l'expression du BDNF hippocampique. Ces résultats s'harmonisent avec l'expérimentation selon laquelle l'apport de *L. plantarum* a augmenté l'expression de BDNF hippocampique et les niveaux de butyrate chez les souris dépressives chroniques induites par le stress.

La supplémentation en *L. plantarum* a diminué les niveaux de MAO dans les tissus cérébraux des souris souffrant d'une dépression réduite. Cela correspond à une autre constatation selon laquelle la consommation de *L. plantarum* chez la souris a augmenté les niveaux de DA et de ses métabolites, ainsi que des comportements de type dépressif réduits. Cependant, une autre étude a montré que *L. plantarum* augmentait les niveaux de DA dans le striatum des souris tout en atténuant les comportements anxieux. Ces études suggèrent que *L. plantarum* affecte probablement le système central De DA d'une manière dépendante du contexte. Il a également été proposé que *L. plantarum* améliore les niveaux de DA dans le cortex pré-frontale afin d'arrêter la suractivation de l'axe HPA. Les neurones DA dans le cortex pré-frontale et la zone tegmentale ventrale forment la voie mésocorticale qui régule les comportements de recherche de récompense et l'axe HPA. Les glucocorticoïdes de l'axe HPA peuvent également influencer le système DA, directement ou indirectement, via le contrôle épigénétique et l'inhibition des MAO, respectivement. Dans l'ensemble, *L. plantarum* peut réguler à la fois le système DA et l'axe HPA en atténuant l'activité des MAO induite par les glucocorticoïdes [101].

Ce psychobiotique est également utilisé dans l'amélioration des comportements hyperactifs de type tic engendrés par le syndrome de Tourette, et cela en améliorant le métabolisme de DA, en augmentant les niveaux de NA et de 5-HT et en régulant la composition du microbiote intestinal [119].

Son effet a été étudié chez un modèle de souris éprouvant un stress de séparation maternelle qui a un impact négatif sur le développement de cerveau ainsi qu'un développement d'anxiété. Cela a été corrigé par l'ingestion de *L. plantarum* PS128 qui a normalisé l'axe HPA, a modulé l'expression de l'IL-6, de 5-HT et de DA.

Le *L. plantarum* C29 protégerait le déficit de mémoire induit par la scopolamine, le D-galactose, le vieillissement et les MII et cela se faisait essentiellement en augmentant le niveau de BDNF dans le cerveau qui diminue le risque des maladies neurodégénératives [120].

- ***Lactobacillus fermentum* :**

La plupart des études ont examiné les taux sériques de corticostéroïdes et ont constaté qu'ils étaient diminués par *L. fermentum*. L'ACTH pourrait également être diminuée par *L. fermentum*. L'inflammation du côlon a été atténuée et les niveaux de cytokines ont été influencés : les cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α ont été diminuées et les cytokines anti-inflammatoires tels que l'IL 10 ont été augmentés. Il est qualifié comme étant un probiotique immuno-efficace. Plusieurs études ont réalisé des analyses du microbiote sur les échantillons fécaux et ont constaté que le microbiote fécal était affecté par l'administration de *L.fermuntum* et cela en augmentant les *Bacteroides* et *Lactobacillus* et en diminuant les *Firmicutes*. Une étude évaluant son effet anxiolytique chez des rats traités par l'ampicilline a montré qu'il normalisait la composition du microbiote et atténuait l'inflammation induite par l'ampicilline dans le côlon. Les niveaux des récepteurs minéralocorticoïdes et N-méthyl-D-aspartate étaient également élevés dans l'hippocampe du groupe traité par ampicilline + *L.fermuntum*. Il a également réduit le comportement semblable à l'anxiété et atténué la déficience induite par l'ampicilline dans la rétention de la mémoire [121].

- ***Streptococcus thermophilus* :**

S.thermophilus peut ne pas rassembler à un psychobiotique mais cette espèce est une bonne citoyenne et est utilisée dans les aliments fermentés depuis des siècles. Il s'agit d'une bactérie présente dans le yaourt et le kéfir, et est souvent en compagnie avec *L.delbrueckii*. Ils sont synergiques : le *S.thermophilus* fournit de l'acide folique à *L.bulgaricus* améliorant ainsi le nombre de ce psychobiotique. Les femmes qui ont consommé *S.thermophilus* dans une formule de yaourt ont montré moins de réponse à la stimulation émotionnelle négative, qui est utilisée comme déterminant approximatif de l'anxiété [57].

- ***Saccharomyces boulardii* :**

Saccharomyces boulardii est le seul psychobiotique de cette liste qui n'est pas une bactérie. Il s'agit plutôt d'une levure et en tant que telle, il n'est pas recommandé pour toute personne dont le système immunitaire est compromis ou qui est sensible aux levures. Pour d'autres, cependant, ce champignon a une longue histoire de traitement de diarrhée. Administré avec des

antibiotiques, il contribue à réduire les risques d'infection à *C.diff*. Certaines études ont montré qu'il était efficace dans le SII et son anxiété associée. Il s'est également révélé efficace dans le traitement de la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn [57].

- ***Clostridium butyricum* :**

Le traitement de *C. butyricum* a amélioré les comportements de type dépressif chez les souris souffrant de stress chronique. Ces souris traitées présentaient également des récepteurs centraux 5-HT, BDNF et de GLP-1 régulés à la hausse dans le cerveau. Remarquablement, la combinaison de *C. butyricum* avec des antidépresseurs a réduit la dépression chez environ 70% des patients de troubles dépressifs majeurs résistants au traitement, dont 30% ont obtenu une rémission. Ces études confirment l'efficacité antidépressive de *C. butyricum* non pathogène. Il convient de noter que certaines souches de *C. butyricum* sont pathogènes, ce qui peut provoquer le botulisme et l'entérocolite nécrosante.

C. butyricum, en tant que résident d'un microbiote intestinal sain, produit du butyrate à partir de la fermentation des glucides. Lors de sa consommation, une augmentation des niveaux centraux de 5-HT et de l'expression du BDNF chez les souris présentant une dépression réduit ont été signalé. Une autre étude a également rapporté que la consommation de *C. butyricum* régulait positivement les voies liées à la neurogenèse, telles que le BDNF, via la production de butyrate chez la souris. De plus, son inoculation intragastrique a augmenté la sécrétion intestinale de GLP-1 et l'expression centrale des récepteurs de GLP-1 chez les souris soulagées de la dépression. Cet effet peut également être médié par le butyrate, car les AGCC peuvent se lier aux récepteurs exprimés sur les cellules L intestinales pour stimuler la sécrétion de GLP-1 dans la circulation sanguine. Le GLP-1 est connu pour contrôler l'appétit et le glucose, mais il a été démontré que l'activation des récepteurs centraux du GLP-1 régule le système central 5-HT et réduit les comportements de type anxiété et dépression chez les rats. Par conséquent, le mécanisme antidépresseur de *C. butyricum* implique potentiellement une régulation à médiation par le butyrate du système central BDNF-5-HT (similaire à *L. paracasei* et *B. infantis*) et l'expression des récepteurs GLP-1 [101].

- ***Lactobacillus kefiranofaciens* :**

Lactobacillus kefiranofaciens est isolé du kéfir, un type de lait fermenté. Le gavage oral de *L. kefiranofaciens* a amélioré les comportements des souris souffrant de stress chronique et déprimées. Ces souris traitées ont également montré plusieurs altérations physiologiques. Les niveaux de tryptophane circulant, d'IL-10 splénique et de bactéries intestinales bénéfiques ont augmenté, et le rapport KYN / TRP, les niveaux spléniques d'IL-6 et d'IFN- γ et l'abondance des protéobactéries ont diminué.

Le seul métabolite connu de *L. kefiranofaciens* est un exopolysaccharide appelé kéfiran. La consommation de kéfiran a modulé le système immunitaire des muqueuses intestinales des souris, ce qui pourrait potentiellement expliquer les changements dans les cytokines spléniques observés chez les souris déprimées. Il a également été démontré que le kéfiran protège les lignées cellulaires entérocytaires humaines de l'adhésion et des dommages causés par les toxines des bactéries pathogènes. Une autre étude a découvert que *L. kefiranofaciens* produit un nouvel exopolysaccharide (pas le kéfiran) qui est bactéricide contre les entéropathogènes *Listeria monocytogenes* et *Salmonella enteritidis*. Il est possible que les effets antibactériens de cet exopolysaccharide s'étendent à d'autres espèces du microbiote intestinal. Cela corrobore la constatation selon laquelle la supplémentation en *L. kefiranofaciens* a amélioré les comportements de type dépressif chez les souris soumises à un stress chronique en régulant la teneur en microbiote intestinal, ce qui comprenait la diminution de l'abondance des protéines bactériennes, un embranchement qui comprend des agents pathogènes tels que *Salmonella*. D'autres études sur les souris ont également soutenu le rôle de *L. kefiranofaciens* dans la modulation de la composition du microbiote intestinal. Collectivement, ces changements dans le profil du microbiote intestinal préviennent la dysbiose intestinale qui pourrait entraîner une inflammation chronique, une hyperactivité de l'axe HPA et une dépression [101].

- ***Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) :**

Récemment, il a été découvert que le gavage oral de *F. prausnitzii* exerçait des effets antidépresseurs et anxiolytiques chez des souris soumises à un stress chronique. *F. prausnitzii*, en tant que seule espèce de genre *Faecalibacterium* représente environ 5% du microbiote intestinal humain total. De faibles populations de *F. prausnitzii* étaient en corrélation avec la

gravité de la maladie chez les personnes atteintes de troubles de dépression majeure et de dépression bipolaire. Dans une récente étude de cohorte de grande envergure, les niveaux fécaux de *F.prausnitzii* étaient corrélés négativement avec l'humeur dépressive et positivement avec la qualité de vie. Par conséquent, *F. prausnitzii* semble avoir des contributions pertinentes à la santé mentale.

Il produit du butyrate en grande quantité à partir de la fermentation du glucose et des fibres, et sécrète également des molécules microbiennes anti-inflammatoires qui suppriment la voie du facteur nucléaire pro-inflammatoire (NF) - κ B dans les IEC. Ces effets immunomodulateurs sont cohérents avec les changements neurochimiques observés chez les souris déprimées traitées avec *F.prausnitzii*, où les AGCC et les taux plasmatiques d'IL-10 ont augmenté, tandis que les niveaux de corticostérone et d'IL-6 ont diminué. De plus, l'administration intragastrique de *F.prausnitzii* a diminué les niveaux de cytokines coliques et la perméabilité intestinale chez les souris atteintes de colite. Ainsi, le butyrate produit par *F. prausnitzii* renforce potentiellement la barrière intestinale. Cependant, on ignore si les effets immunomodulateurs locaux de *F. prausnitzii* s'étendent au cerveau. Néanmoins, la capacité de *F. prausnitzii* à atténuer l'inflammation intestinale est suffisante pour réduire les comportements dépressifs et anxiogènes chez la souris [101].

4.2-Les psychobiotiques prébiotiques :

Les prébiotiques ont été définis comme “ un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte avantageusement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon “. Ils peuvent avoir la capacité de survivre pendant de longues périodes dans l'intestin, et une étude a montré leur potentiel à promouvoir des avantages de longue durée jusqu'à un an après l'administration. Cela rend les prébiotiques de plus en plus attrayants en tant que véhicules pour moduler l'axe cerveau-intestin-microbiote [69].

Un nombre limité d'études a évalué les effets psychophysiologiques des prébiotiques. Il s'agit notamment d'enquêtes sur les galacto-oligosaccharides (GOS) et les fructo-oligosaccharides (FOS), qui sont une source de nutrition pour les *bifidobactéries* et les *lactobacilles*, et stimulent leur activité et leur propagation dans l'intestin. Le premier rapport sur les propriétés psychobiotiques des prébiotiques a examiné 24 rats mâles adultes auxquels on a administré la

formulation de GOS (B-GOS), de FOS ou d'eau, pendant 5 semaines. Par rapport aux témoins, l'ingestion de prébiotique a augmenté l'expression du BDNF hippocampique et l'expression de l'ARNm du BDNF dans le gyrus denté. L'alimentation prébiotique a également augmenté les sous-unités du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) exprimées dans l'hippocampe. Ces récepteurs jouent un rôle essentiel dans le maintien de la plasticité synaptique et de la fonction mémoire optimale. L'apport de GOS et FOS ont tous deux augmenté l'expression de la sous-unité NR1 dans l'hippocampe, le B-GOS augmentant en outre les sous-unités NR2A dans cette région, et NR1 et la D-sérine dans le cortex frontal. L'effet B-GOS plus répandu, par rapport au FOS, peut refléter la plus grande capacité bifidogène du premier. Des niveaux élevés de peptide plasmatique YY (PYY) après la prise de GOS ont été observés. Cette étude fournit une base solide pour étudier l'utilité des prébiotiques dans le maintien de la santé cérébrale vu que la prolifération médiée par les prébiotiques du microbiote intestinal chez le rat, comme les probiotiques, augmente l'expression du BDNF cérébral, peut-être grâce à l'implication des hormones intestinales [122]. Dans une autre étude, 10 semaines d'administration de prébiotique (FOS seul, GOS seul ou une combinaison de FOS et GOS) chez des souris mâles adultes en bonne santé a provoqué des changements dans la composition du microbiote intestinal et des changements dans les AGCC [123].

Les oligosaccharides du lait maternel (HMO) sont uniques en ce qui concerne leur diversité, leur quantité et leur complexité, en particulier par rapport aux oligosaccharides du lait de vache. Les HMO sont associés au développement fonctionnel au début de la vie, principalement liés à l'immunité et à la santé intestinale. Une étude a évalué le rôle du HMO le plus abondant, le 2'-fucosyllactose (2'-FL), dans la plasticité synaptique et les capacités d'apprentissage chez les rongeurs. Des souris et des rats ont été préparés pour l'enregistrement chronique des potentiels post-synaptiques excitateurs de champ évoqués au niveau de la synapse hippocampique CA3-CA1. À la suite de l'administration orale chronique de 2'-FL, les deux espèces ont montré des améliorations dans les courbes d'entrée / sortie et dans la potentialisation à long terme (LTP) évoquées expérimentalement chez des animaux au comportement alerte. Cet effet sur le LTP était lié à une meilleure performance des animaux dans divers types de tests comportementaux d'apprentissage. Les souris ont été testées pour l'apprentissage spatial, la mémoire de travail et le conditionnement opérant à l'aide du système IntelliCage (une configuration expérimentale

pour dépistage approfondi d'animaux mis dans une cage dans un contexte social), tandis que les rats ont été soumis à un calendrier à rapport fixe dans la boîte Skinner (un dispositif fermé qui contient un levier qu'un animal peut appuyer ou manipuler afin d'obtenir de la nourriture ou les pastilles comme type de renforcement). Dans les deux cas, les animaux traités au 2'-FL ont obtenu de bien meilleurs résultats que les témoins : l'apport de 2'-FL modulait positivement différentes capacités d'apprentissage, accélérail l'apprentissage spatial après une courte alimentation (7 jours) et augmentait la mémoire de travail et l'apprentissage associatif. De plus, l'administration chronique de 2'-FL a augmenté l'expression de différentes molécules impliquées dans le stockage des souvenirs nouvellement acquis, telles que la protéine de densité postsynaptique 95, la kinase II dépendante du calcium / calmoduline phosphorylée et le BDNF dans les cellules corticales et structures sous-corticales. Il se trouve être la première fois qu'un oligosaccharide de lait module l'expression de trois molécules fondamentales dans la fonction synaptique dans différentes zones du cerveau liées à l'apprentissage et la formation de mémoire. Ensemble, les données montrent que le 2'-FL alimentaire affecte les domaines cognitifs et améliore l'apprentissage et la mémoire chez les rongeurs [124].

Egalement, une autre étude faite sur la supplémentation orale en 2'-FL afin de déterminer s'il a un effet sur le développement du cerveau du nouveau-né, contribuant à améliorer les compétences cognitives plus tard dans la vie. Les rats ont reçu une supplémentation orale de 2'-FL (groupe 2'-FL) ou d'eau (groupe témoin) pendant la période de lactation. Par la suite, ils ont été maintenus sur un régime alimentaire standard pour rongeurs et évalués régulièrement à l'aide de tests comportementaux classiques. Les deux groupes ont montré un comportement similaire lorsque les animaux ont été évalués juste après le sevrage (4 à 6 semaines), bien que le groupe 2'-FL ait semblé se comporter légèrement mieux dans le test de nage forcée. À 1 an, les rats 2'-FL ont obtenu de bien meilleurs résultats dans les différents tests. De plus, la LTP était plus intense et plus durable chez les rats supplémentés en 2'-FL que chez les animaux témoins, tant chez les animaux jeunes que chez les animaux adultes. L'administration orale de 2'-FL exclusivement pendant la lactation a amélioré les capacités cognitives, non seulement pendant l'enfance mais aussi à l'âge adulte [125].

Un autre oligosaccharide de lait maternel a été testé chez les souris pour détecter son effet face à l'anxiété et au stress. Il s'agit de 3'Sialyllactose (3'SL) ou 6'Sialyllactose (6'SL) donné aux

souris pendant 2 semaines avant d'être exposés à un facteur de perturbation sociale ou à un stress non condition de contrôle. L'exposition aux facteurs de stress a considérablement modifié la structure du microbiote associé à la muqueuse colique chez les souris témoins. Le facteur de stress a entraîné un comportement semblable à l'anxiété dans les tests de préférence clair / sombre et en plein champ chez les souris témoins. Cet effet a été associé à une réduction des neurones immatures dans le gyrus denté. Ces effets n'étaient pas visibles chez les souris recevant des oligosaccharides de lait ; l'exposition aux facteurs de stress n'a pas changé de façon significative la structure de la communauté microbienne chez les souris nourries avec 3'SL ou 6'SL. De plus, 3'SL et 6'SL ont aidé à maintenir un comportement normal lors de tests de comportement anxieux et d'un nombre normal de neurones immatures. Ces études signalent que les oligosaccharides du lait protègent les communautés microbiennes normales et améliorent les réponses comportementales pendant l'exposition aux facteurs de stress, potentiellement par le biais d'effets sur l'axe microbiote intestinal – cerveau [126].

Une autre étude évaluant les effets modulateurs des oligosaccharides de chitosane (COS) sur les déficits cognitifs a montré que L'administration orale de COS à des doses de 200, 400 ou 800 mg / kg a été efficace pour réduire les déficits d'apprentissage et de mémoire chez les rats induits par $A\beta_{1-42}$. Ces mêmes doses ont également pu améliorer l'apoptose neuronale. Les effets neuroprotecteurs du COS étaient étroitement associés à sa capacité à inhiber le stress oxydatif. Cela a été démontré par des niveaux décroissants de malondialdéhyde, de 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine et des niveaux croissants d'activités de glutathion peroxydase et de superoxyde dismutase. Il a également été démontré que les COS suppriment la réponse inflammatoire et diminuent les mesures de l'inflammation via une diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires (par exemple, interleukine-1 β et facteur de nécrose tumorale- α). Ensemble, ces résultats suggèrent que le COS a des effets bénéfiques sur les troubles cognitifs observés dans un modèle induit par $A\beta_{1-42}$ de la maladie d'Alzheimer via l'inhibition du stress oxydatif et des réponses neuroinflammatoires [127].

En conclusion, l'administration prébiotique dans des modèles précliniques a montré d'importants changements périphériques et centraux. Ces résultats incluent une altération de l'expression des protéines associées à la neuroprotection, y compris les systèmes anti-inflammatoires ou antioxydants. Collectivement, des données convaincantes sont disponibles

pour soutenir l'utilisation des prébiotiques comme agent thérapeutique dans les troubles neurodégénératifs, bien que la robustesse et la reproductibilité de ces études restent à démontrer. Les prébiotiques peuvent également jouer un rôle dans le développement neurologique au début de la vie car ils influencent les niveaux de BDNF chez les adultes et les nourrissons. Des études supplémentaires qui examinent la longévité des effets prébiotiques sont nécessaires. Enfin, les études cliniques qui étudient les effets centraux des prébiotiques font actuellement défaut, peut-être en raison de la nouveauté du domaine. Cependant, ces études sont fortement encouragées car elles fourniront une validité sans équivoque à l'utilisation des prébiotiques dans le traitement de plusieurs troubles neuropsychiatriques [128].

- **5-Intérêts des psychobiotiques :**

Bien que le mécanisme exact de l'axe microbiote intestinal-cerveau n'ait pas encore été entièrement compris et clarifié, les preuves provenant d'animaux et d'études humaines ont montré que le microbiote intestinal ou communément appelé psychobiotique peut jouer un rôle important dans le comportement cérébral et cognitif en produisant des hormones, des facteurs immunitaires et des métabolites. Cela indique également que la modification du microbiote intestinal peut améliorer ou même guérir les maladies cérébrales.

Une grande partie de la recherche sur les psychobiotiques est basée sur des modèles de rongeurs, qui utilisent des inductions de stress et des tests de comportement pour évaluer la motivation, l'anxiété et la dépression. Les psychobiotiques appliqués aux modèles de maladie, d'infection et de neurodégénérescence des rongeurs fournissent également un aperçu clinique précoce des maladies humaines. Les investigations humaines représentent une tendance très récente [104]. On étudiera par la suite l'intérêt démontré des psychobiotiques dans certaines pathologies :

5.1. Troubles psychiques :

5.1.1-Dépression :

Le trouble dépressif majeur (TDM), également appelé dépression, est un trouble mental avec un taux de prévalence élevé. Les symptômes du TDM devrait inclure au moins l'un des deux principaux symptômes tels que la présence d'une humeur dépressive et le déficit d'approuver

du plaisir ou d'intérêt aux différentes situations de la vie et accompagné d'au moins quatre symptômes supplémentaires tels que le changement du poids (perte ou gain), l'insomnie ou l'hypersomnie, le retard ou l'agitation psychomoteurs, la fatigue, le sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessif, l'incapacité à se concentrer et les pensées récurrentes de mort ou de suicide. Ces symptômes devraient durer plus de 2 semaines.

Bien que l'étiologie de la maladie ne soit pas encore totalement comprise, des études antérieures ont montré que la dérégulation de l'axe HPA est à l'origine des maladies psychiques liées au stress, y compris la dépression. L'axe HPA est activé en réponse au stress, ce qui entraîne une augmentation accrue de concentration de glucocorticoïdes dans le sang en circulation. Cependant, les glucocorticoïdes excessifs provoqués par un stress répété peuvent altérer la fonction de rétroaction de l'hippocampe sur les glucocorticoïdes, conduisant à une hyperactivité de l'axe HPA. Un tel dysfonctionnement de l'axe HPA a été associé au développement du TDM.

Les Neurotransmetteurs, en particulier la sérotonine et la dopamine, sont également affectées par le stress. En particulier, la sérotonine est un régulateur clé des récepteurs des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes et il a été démontré qu'ils augmentent leur expression dans les neurones hippocampiques.

Cependant, une augmentation et une diminution de l'activité de 5-HT ont été associés à des émotions négatives. En revanche, la DA est présente principalement dans le cortex frontal et le striatum. Sa libération peut empêcher une activation excessive de l'axe HPA via la boucle de rétroaction négative, ce qui est important pour l'adaptation au stress. De plus, le BDNF, un facteur de croissance neuronal prédominant du cerveau, régule la survie neuronale, la différenciation et la plasticité synaptique. De nombreuses études ont démontré que le stress diminue l'expression du BDNF dans la structure limbique, alors que le traitement par des antidépresseurs augmente la concentration de BDNF [129].

Les troubles de l'humeur et la dépression sont fréquemment associés à d'autres affections gastro-intestinales telles que la maladie du foie, la maladie intestinale inflammatoire, intolérance alimentaire, les entéropathies (par exemple, maladie cœliaque), et le cancer. Récemment, les chercheurs ont expliqué l'origine de la forte coïncidence entre les conditions psychiatriques liées au stress et les symptômes gastro-intestinaux. La dysbiose du microbiote intestinal via la

synthèse des métabolites neuroactifs qui sont capables de contrer la sécrétion, la motilité et le flux sanguin dans le tractus gastro-intestinal et, en outre, transférer des signaux neuronaux par les voies du nerf vague et de la moelle épinière. Donc, la modulation des voies microbiote-intestin-cerveau ouvre de nouvelles voies pour la gestion des maladies chroniques d'origine psychiatrique et organique.

De cela, l'utilisation des psychobiotiques a été confirmée dans des études mécanistes. Par exemple, il a été démontré que les psychobiotiques peuvent réduire considérablement l'activation neuronale induite par le stress dans trois régions du cerveau, à savoir l'hypothalamus, l'amygdale et l'hippocampe, et favoriser le développement des dendrites dans le centre du cortex cingulaire de la neurogenèse. Une autre étude a confirmé que les psychobiotiques diminuent l'intensité d'hypersensibilité viscérale et une telle action est corrélée à la concentration des hormones de stress (noradrénaline, adrénaline, corticostérone) et était possiblement régulée par les récepteurs des glucocorticoïdes. Des études *in vivo* ont également indiqué que l'ingestion de psychobiotiques a amélioré la fonction gastro-intestinale par la modulation du microbiote chez les animaux vivant une séparation maternelle [67].

Les souches *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus utilisées dans le traitement des troubles mentales, ils affectent les marqueurs psychophysiologiques de dépression et d'anxiété. Une étude a utilisé un modèle de séparation maternelle pour induire un stress au début de la vie chez des rats nourrissons males. Les descendants des rats ont été traités de façon chronique avec une substance véhicule neutre, un antidépresseur (le citalopram, un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine) ou le probiotique *B.infantis* et puis soumis à un test de nage forcé afin d'évaluer l'état de motivation. Les rats de véhicule (témoins) ont montré des schémas psychophysiologiques typiques associés à la séparation maternelle, y compris de moins bonnes performances au test de nage forcée et une inflammation accrue due à l'amélioration de libération de l'interleukine-6 cytokine pro-inflammatoire, une diminution de la teneur en NA dans le cerveau, et des concentrations élevées d'acide ribonucléique messager (ARNm) du facteur de libération de la corticotrophine amygdale. En comparaison, ces indices ont été normalisés chez des rats nourris avec le probiotique, avec une normalisation de la réponse immunitaire, une inversion des déficits comportementaux et une restauration des concentrations basales de NA dans le tronc cérébral. De plus, ces résultats étaient comparables à ceux observés

dans le groupe citalopram, suggérant que certains bénéfices probiotiques ressemblent à des effets antidépresseurs [130]. Ces résultats étaient similaires à ceux enregistrés lors d'administration de *B. longum* 1714, *B. breve* 1205 à des souris anxieuses pendant 6 semaines. Les *bifidobactéries* et l'escitalopram ont réduit l'anxiété lors du test de l'enfouissement du marbre ; cependant, seul *B. longum* 1714 a diminué l'hyperthermie induite par le stress. *B. breve* 1205 a induit une anxiété plus faible dans le labyrinthe plus élevé tandis que *B. longum* 1714 a induit un comportement de type antidépresseur dans le test de suspension de la queue. Cependant, il n'y avait aucune différence dans les niveaux de corticostérone entre les groupes [108].

Ces découvertes rappellent des travaux antérieurs, où un mélange de *L. rhamnosus* R0011 et de *L. helveticus* R0052 a régulé l'activité de l'axe HPA, normalisé les niveaux de corticostérone et atténué le dysfonctionnement colique chez des rats subissant une séparation maternelle précoce. Dans une expérience avec des souris qui ont été administrés avec *L. rhamnosus*, ils présentaient des signes moins d'anxiété et de dépression dans le test de nage forcée et de labyrinthe surélevé respectivement que leurs homologues témoins, même aux niveaux de corticostérone. Cela suggère que le probiotique a eu un effet de régulation négative sur l'axe HPA. En présence de *L. rhamnosus*, les souris ont rapporté une expression hippocampique plus faible de l'expression du gène du récepteur GABA et une expression plus élevée de celui-ci dans le cortex cingulé et les régions limbiques. Puisque Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux, il semblerait que les psychobiotiques sont capables de moduler l'équilibre local d'inhibition / excitation afin de contrôler les réponses systémiques au stress, à l'anxiété et à la dépression [106].

Récemment, la relation entre le dysfonctionnement de l'axe intestin – cerveau, et les TDM a suscité un intérêt croissant. Dans trois essais cliniques en double aveugle randomisés contrôlés versus placebo, des volontaires âgés en bonne santé, de jeunes étudiants ou des adultes en bonne santé recevaient *L. casei*, probiotiques multi-espèces ou une combinaison de *L. helveticus* R0052 et de *B. longum* R0175, respectivement. Les Sujets dans les premier et deuxième essais ont montré une amélioration de l'humeur et ceux du troisième a ressenti une détresse psychologique atténuée et une diminution de sortie de cortisol libre urinaire. De plus, dans deux essais cliniques l'administration de *L. plantarum* 299v ou *B. longum* 1714 a inversé

l'augmentation des niveaux de cortisol chez les étudiants ayant un examen à venir ou chez des volontaires sains exposés à un facteur de stress aigu, respectivement [129].

Dans une étude incluant des femmes volontaires en bonne santé qui ont consommé un produit laitier fermenté avec des probiotiques, y compris *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* et *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis*, pendant 4 semaines. Les résultats ont montré que la consommation de probiotiques influençait l'activité du cerveau dans les centres émotionnels chez des individus en bonne santé [131].

Dans le même contexte, une étude menée sur 20 volontaires sains sans trouble d'humeur pendant 4 semaines en supplémentation avec un probiotique multispécifique contenant *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. salivarius* et *Lactococcus lactis* en comparaison avec 20 volontaires sains témoins a montré que le groupe recevant l'intervention psychobiotique a montré une réactivité cognitive globale significativement réduite à l'humeur triste, qui était largement due à une rumination réduite et à des pensées agressives [132].

L'effet antidépresseur de *L. kefiranofaciens* isolé à partir de grains de kéfir tibétain a été étudié en utilisant un modèle murin de stress doux chronique imprévisible. Ce dernier a amélioré le comportement de type dépression et la capacité d'exploration indépendante dans le groupe stressé. De plus, il a régulé les troubles biochimiques dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le système immunitaire et le métabolisme du tryptophane causés par le stress. En outre, *L. kefiranofaciens* pourrait moduler la composition du microbiote intestinal et soulager la constipation en améliorant la teneur en eau fécale chez les souris stressées. Il a été constaté que la souche probiotique était présente dans l'intestin entier, même 7 jours après l'arrêt de son administration [101].

Egalement, la consommation de prébiotiques (oligosaccharides pouvant favoriser la croissance des bactéries commensales efficace) à des volontaires sains baisse les taux de cortisol au réveil et améliore l'attention aux stimuli positifs par rapport aux stimuli négatifs dans une tâche de catégorisation émotionnelle [133].

Une étude comparant la consommation de psychobiotique : composition multi-souches basée sur *L. plantarum* 90sk et *B. adolescentis* 150, avec un antidépresseur : fluoxétine dans un modèle de souris subissant un test de nage forcée qui s'effectue en plaçant les souris dans un cylindre rempli 2/3 avec de l'eau. Les souris étaient considérées comme nager activement quand

ils déplaçaient leurs pieds le long des parois du navire cylindrique et ont été considérées comme immobiles lorsqu'ils ont cessé de bouger ou ont bougé légèrement pour garder la tête hors de l'eau. Le temps total de l'immobilité mesurée en secondes reflète un comportement dépressif. Ce qui a été remarqué est que la durée d'immobilité des souris recevant le psychobiotique a significativement diminué comme celle des souris recevant la fluoxétine. Les souches *L. plantarum* 90sk et *B. adolescentis* 150 sont classifiées en tant que producteurs efficaces de GABA, et cette caractéristique a peut-être déterminé leur effet sur les souris, car l'apport oral du GABA est connu exercer un effet antihypertenseur, analgésique, antidépresseur, et calmant sur les humains et les animaux.

Les compositions probiotiques multi-souches peuvent affecter le microorganisme de plusieurs manières, ce qui n'est pas le cas si nous utilisons ses composants séparément. Depuis *L. plantarum* 90sk et *L. adolescentis* 150 sont des systèmes biologiques complexes avec de nombreuses propriétés probiotiques, leur effet sur le macroorganisme n'est pas limité à leur capacité à produire du GABA. *L. plantarum* 90sk a montré une activité antagoniste importante et des propriétés antioxydantes, qui est une caractéristique importante des psychobiotiques. L'analyse génomique des deux souches suggère qu'elles peuvent synthétiser les vitamines (riboflavine, folates et vitamine B6), les bactériocines et la bêta-galactosidase, et décomposer le lactose, l'amidon, les glycanes dérivés de l'amidon et glycogène. Les génomes des souches contenaient également les gènes de la synthèse conjuguée de l'acide linoléique, un antioxydant bénéfique pour la santé. Les deux souches disposent des gènes de synthèse du tryptophane, un acide aminé essentiel et un précurseur d'un bon nombre de métabolites potentiellement impliqués dans l'interaction entre le microbiote et l'hôte [134].

Dans un autre essai clinique randomisé de patients souffrant de TDM, la consommation de probiotique multi-souches contenant : *L. acidophilus*,

L. casei, et *B. bifidum* a significativement diminué le score de dépression [71]. Un essai clinique aléatoire à double aveugle a été réalisé chez des étudiants athlètes afin d'évaluer les effets du *L. gasseri* OLL2809 (LG2809) et de l' α -lactalbumine sur l'immunopotentialisation et l'atténuation de la fatigue après un exercice intense. Au total, 44 étudiants universitaires s'exerçant intensément tous les jours sont répartis en 3 groupes recevant durant 4 semaines un placebo, 100 mg de LG2809 ou 100 mg de LG2809 combiné à 900 mg d' α LA, respectivement.

Avant et après chaque traitement alimentaire, les sujets effectuent durant 1 h un effort intense sur un cycloergomètre. Avant et après chaque séance d'exercice, on prélève des échantillons de sang et on demande aux sujets de coter leur fatigue sur une échelle visuelle analogue. De plus, on évalue l'humeur de chaque sujet avant et après chaque traitement alimentaire au moyen du questionnaire sur le profil des humeurs (« Profile of Mood State », POMS). L'apport de LG2809 est efficace pour prévenir la diminution de l'activité des cellules NK causée par l'exercice intense et pour rehausser l'humeur abaissée par l'exercice. De plus, le LG2809 combiné à l' α -lactalbumine allège la fatigue mineure de repos, ce qui est appuyé objectivement par la diminution significative de la concentration sérique des métabolites réactifs de l'oxygène et du facteur de croissance transformant β 1. Ces effets pourraient être utiles au maintien d'une bonne condition physique et mentale chez les athlètes [135].

En plus, l'administration de *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 chez un modèle de souris alimenté pendant 13 semaines par un régime riche en graisse afin de révéler l'effet de cette souche *bifidobactérienne* sur les conséquences neurocomportementales de l'obésité est avéré avoir inversé le comportement dépressif et les taux altérés de corticostérone fécale et de 5-HT d'hippocampe chez des souris obèses après un stress aigu. Ces effets sur le comportement étaient parallèles à des réductions de l'hyperleptinémie associée à l'obésité et à la restauration de la signalisation de la leptine, ainsi qu'à une perte de masse grasse [136].

Des souris ont été soumises à un stress doux chronique imprévisible et ont été ensuite traitées avec du *C. butyricum*. Le comportement dépressif a été évalué par une série de tests comportementaux. Les niveaux cérébrale de 5-HT, de BDNF, de récepteur du GLP-1 et d'intestin ont été mesurés. Le traitement au *C. butyricum* a significativement amélioré le comportement de type dépressif induit par le stress chez la souris. Pendant ce temps, ce traitement a montré des effets importants, augmentant le 5-HT et le GLP-1 et régulant positivement l'expression du BDNF. De plus, les souris traitées au *C. butyricum* ont montré une sécrétion accrue de GLP-1 et une expression régulée à la hausse du GLP-1R. Pris ensemble, les résultats démontrent un effet antidépresseur de *C. butyricum* chez les souris partiellement attribué à la stimulation de la sécrétion intestinale de GLP-1 et de l'activation du GLP-1R cérébral [137].

5.1.2-Anxiété :

L'anxiété est un sentiment caractérisé par l'agitation, l'angoisse, la peur et l'inquiétude disproportionnée, généralement sans déclencheurs, accompagnés de divers signes somatiques. Cette perturbation est liée à différents effets néfastes sur la santé, en particulier chez les personnes âgées. Des études *in vivo* ont observé le développement de signes et de symptômes d'anxiété après des greffes de microbiote fécal, mettant en évidence la capacité à affecter les conditions neuropsychiatriques par les changements de la composition microbienne. Bien que ces effets aient également été observés chez des souris exemptes de germes, cela suggère d'utiliser des psychobiotiques comme traitement dans les troubles neuropsychiatriques [138].

La colonisation par le microbiote intestinal a un impact sur le développement du cerveau des mammifères et le comportement ultérieur des adultes, il a été remarqué que les souris sans germes affichent une activité motrice accrue et une anxiété réduite par rapport au souris ayant un microbiote intestinal normal, et qu'ils ont également montré des altérations du renouvellement des neurotransmetteurs monoaminergiques dans le striatum et réduction des facteurs de croissance neuronale dans plusieurs régions du cerveau associées à la peur et à l'anxiété. Ces chercheurs ont déterminé que ce modèle de comportement anormal était normalisé lorsque les voies intestinales de souris jeunes, mais pas adultes, exemptes de germes étaient colonisées par un microbiote intestinal normal provenant de souris conventionnellement élevées, ce qui suggère que certains phénotypes sont probablement programmés par le microbiote pendant le développement fœtal ou à l'adolescence [89].

Il a été également démontré que la perturbation ou l'absence de bactéries intestinales augmente la réponse au stress neuroendocrinien et les comportements associés à l'anxiété, et le stress induit le dysfonctionnement de la mémoire. Inversement, il existe de nouvelles découvertes sur l'association entre l'utilisation des probiotiques pour stimuler le microbiote gastro-intestinal et les facteurs psychologiques protecteurs.

L'effet le plus noble des psychobiotiques est leur influence anxiolytique et antidépressive qui facilite le changement des émotions, de la cognition, et du comportement. Les résultats des études cliniques ont démontré que les psychobiotiques peuvent diminuer les sensations de stress et aider à atténuer les symptômes de dépression et d'anxiété résultant de conditions de stress élevées, et réduire la réactivité cognitive et la rumination [139].

Des recherches antérieures ont suggéré que l'administration de *L. rhamnosus* (souche GG) dans l'alimentation peut réduire l'anxiété chez l'homme en modifiant l'expression des récepteurs GABA. Aussi *L. plantarum* (souche PS128) peut provoquer des changements positifs dans les comportements émotionnels et réduire considérablement les comportements anxieux en augmentant la dopamine et la sérotonine, abaissant les niveaux d'hormones de stress, et réduire l'inflammation.

Les chercheurs ont également déterminé que *B. longum* (souche R0175) et *L. helveticus* (R0052) peuvent réduire le cortisol et soulager la détresse psychologique chez l'homme (y compris obsessions, compulsions, paranoïa, anxiété) via la réduction du cortisol. La recherche animale montre également que *B. longum* (souche 1714) pourrait réduire le comportement anxieux. *L. reuteri* (souche 23272) a également affiché la capacité de réduire les comportements anxieux dans les animaux en réduisant les niveaux d'hormones de stress et en échangeant l'expression des récepteurs GABA. En un double essai aveugle contrôlé par placebo, il a été signalé que l'administration de *L. casei* (souche Shirota) chez les patients atteints du syndrome de fatigue et des problèmes digestifs a diminué les symptômes d'anxiété après deux mois [71].

Dans une autre étude, des souris mâles adultes saines à qui on a administré *Mycobacterium vaccae* ont exprimé une anxiété réduite dans une tâche d'apprentissage en labyrinthe, lorsqu'elles sont testées à trois niveaux de difficulté de labyrinthe sur 12 essais pendant quatre semaines. En outre, les performances du labyrinthe ont été fortement rétablies chez les souris nourries aux probiotiques, qui ont complété le labyrinthe deux fois plus vite que les témoins, avec des comportements liés à l'anxiété réduits, et avec moins d'erreurs, avantages qui ont persisté 1 semaine, mais pas 3 semaines, après le traitement. Ces résultats fournissent des preuves préliminaires mais importantes de la longévité potentielle des effets, un domaine qui a reçu peu de considération dans la recherche sur les psychobiotiques [140].

Les effets probiotiques lors d'expériences stressantes ont également été examinés. Des rats mâles adultes en bonne santé ont reçu du *L. helveticus* NS8, du citalopram, ou aucune intervention, alors qu'ils étaient exposés à un stress de contention chronique pendant 21 jours suivis de multiples tests de comportements et de reconnaissance d'objet. En comparaison avec le groupe témoin, les rats nourris avec le probiotique ont exprimé des niveaux inférieurs d'anxiété et de dépression post-contention (évalués dans le labyrinthe plus élevé et le test en

champ ouvert), ainsi qu'une mémoire de reconnaissance d'objet post-contention améliorée. Au niveau biochimique, les rats supplémentés en psychobiotique présentaient des niveaux bas de corticostérone et d'ACTH. Le groupe probiotique a également montré une augmentation de l'interleukine-10 de la cytokine anti-inflammatoire, et de l'ARNm du BDNF hippocampique, de la noradrénaline et de la sérotonine. Dans l'ensemble, les effets de probiotiques et de l'antidépresseur étaient comparables, ce qui suggère le potentiel thérapeutique de *L. helveticus* NS8 dans la dépression liée au stress et peut-être d'autres types de dépression [141].

L'anxiété augmente lors d'une infection pathogène ou lors d'une inflammation gastro-intestinale. Parallèlement, l'anxiété et d'autres troubles psychologiques semblent liés à la composition corporelle et à l'obésité. Plusieurs études ont observé des déficits d'apprentissage, de mémoire et de fonction chez des sujets obèses, liant l'obésité à l'exacerbation de la dépression et des troubles anxieux. Une étude a été faite pour démontrer l'effet bénéfique des psychobiotiques sur l'état de santé des personnes obèses, en évaluant les différences résultant de la combinaison de l'administration pendant 3 semaines d'une nouvelle formulation psychobiotique en comparaison avec un groupe placé sous traitement diététique, consistant en un régime hypocalorique, et un autre groupe combiné suivant le régime hypocalorique et une prise quotidienne de psychobiotique. Ce dernier était une combinaison de multiples souches : *Streptococcus thermophilus*, *L. bulgaricus*, *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis*, *L. acidophilus* ; *Streptococcus thermophiles* ; *L. plantarum* ; *B. lactis* ; *L. reuteri*. Même si l'essai n'a pas été maintenu pour une longue période, mais la supplémentation en psychobiotique a démontré son intérêt dans les 2 groupes en diminuant le nombre de sujets qui avaient un test HAM-A (échelle d'évaluation d'anxiété) positif. Les résultats de cette étude prouvent qu'une alimentation équilibrée, associée à la supplémentation en psychobiotique, semble avoir un effet plus important sur l'amélioration des symptômes d'anxiété [142].

Les cytokines inflammatoires peuvent influencer l'apparition et la progression de plusieurs troubles de l'humeur neurodégénératifs, et le polymorphisme d'un seul nucléotide IL-1 β rs16944 est lié à des niveaux élevés de cytokines et affecte potentiellement les troubles de l'humeur. Il a été clairement identifié comme un acteur important dans l'apparition et la progression de plusieurs maladies neurodégénératives, et de nombreuses études ont déjà prouvé le lien entre les symptômes des troubles de l'humeur et l'expression des cytokines pro-

inflammatoires et les niveaux de circulation. Une étude a été faite afin d'examiner l'effet combiné du polymorphisme de l'IL-1 β et de l'administration de probiotiques dans les phénotypes des troubles de l'humeur dans la population italienne. 150 sujets ont été randomisés en deux groupes différents, le groupe de suspension orale de psychobiotique et le groupe témoin placebo, et ont reçu le traitement relatif pendant 12 semaines. La composition de psychobiotique était comme suite : *Streptococcus thermophiles*, *B. animalis subsp. Lactis*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus*, *Lactococcus lactis subsp. Lactis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L.reuteri*.Après 12 semaines d'intervention, une réduction significative du score totalHamilton Anxiety Rating (HAM-A) a été détectée dans le groupe recevant les psychobiotiques, par rapport au groupe témoin. De plus, les porteurs d'IL-1 β ont un risque modéré de développer de l'anxiété, et chez les porteurs d'IL-1 β recevant la supplémentation, nous avons observé une réduction du score HAM-A. d'où l'intérêt de la consommation de probiotiques afin d'atténuer les symptômes d'anxiété, en particulier chez les adultes en bonne santé avec l'allèle A mineur de rs16944 comme facteur de risque [138].

Un autre psychobiotique a été testé pour ses effets anxiolytiques et antidépresseurs, il s'agit de *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766). L'expérience avait comme plan de provoquer un stress doux chronique imprévisible chez les rats et d'administrer ensuite *F.prausnitzii* pendant 4 semaines. Le comportement, l'état de croissance, les AGCC produits, la cytokine plasmatique, l'endocrinologie et la densité minérale osseuse (DMO) ont été évalués. Les résultats indiquent que l'administration de *F. prausnitzii* a eu des effets préventifs et thérapeutiques sur le comportement de type dépression et anxiété induit par le stress. De plus, son administration pourrait empêcher de manière significative la réduction de la DMO de tout le corps, du fémur et du tibia pendant la phase de récupération. De plus, le statut de croissance des rats nourris avec *F. prausnitzii* était meilleur que celui des rats subissant le stress. Et l'administration de *F.prausnitzii* a conduit à des niveaux plus élevés de AGCC dans le caecum et des niveaux plus élevés de cytokines IL-10 dans le plasma, a empêché les effets de libération de la corticostérone, la protéine de réaction C et les cytokines IL-6 induite par le stress. Enfin, cette étude soutient que *F. prausnitzii* a un potentiel important en tant que psychobiotique [143].

Cependant, les prébiotiques ont aussi montré leur intérêt dans la réduction des états anxiolytiques. Des souris mâles adultes ont été nourries avec un mélange spécifique de galacto-

oligosaccharides non digestibles (Bimuno®, BGOS) pendant 3 semaines, avant de recevoir une seule injection de LPS, ce qui induit un comportement de maladie et de l'anxiété. Les activités d'enfouissement des locomoteurs et du marbre ont été évaluées 4 h après l'injection de LPS, et après 24 h, l'anxiété dans la boîte claire-sombre a été évaluée. L'expression des cytokines et les composants clés du système sérotoninergique (5-hydroxytryptamine, 5-HT) et glutamatergique ont été évalués dans le cortex frontal afin de déterminer l'impact de l'administration de BGOS au niveau moléculaire. Les souris nourries au BGOS étaient moins anxieuses dans la boîte claire-sombre que les témoins 24 h après l'injection de LPS. Des concentrations élevées d'IL-1 β corticale chez les souris témoins 28 h après le LPS n'ont pas été observées chez les animaux nourris au BGOS. Cette interaction BGOS $\times$ LPS significative a également été observée pour les récepteurs 5HT2A, mais pas pour les récepteurs 5HT1A, 5HT, 5HIAA, les sous-unités des récepteurs N-méthyl-D-aspartate(NMDA) ou d'autres cytokines. L'apport de BGOS n'a pas influencé les réductions induites par le LPS du comportement d'enfouissement du marbre, et son effet sur l'activité locomotrice était équivoque. Ensemble, les données montrent que le BGOS prébiotique a un effet anxiolytique, qui peut être lié à la modulation de l'expression des récepteurs corticaux IL-1 β et 5-HT2A, et suggèrent un rôle potentiel des prébiotiques dans le traitement des troubles neuropsychiatriques où l'anxiété et la neuroinflammation sont des caractéristiques cliniques importantes [125].

Les régimes riches en prébiotiques et en glycoprotéines ont un impact sur le microbiote intestinal et peuvent augmenter les espèces microbiennes intestinales qui réduisent l'impact du stress. Une expérience a testé l'hypothèse selon laquelle la consommation de prébiotiques alimentaires, de lactoferrine et de la membrane des globules gras du lait (MFGM) réduirait les impacts physiologiques négatifs du stress. Les rats mâles, le 24^e jour postnatal, ont reçu un régime avec prébiotiques, lactoferrine et MFGM (test) ou un régime témoin caloriquement adapté, et ont été exposés à un facteur de stress aigu (chocs de la queue). Les résultats démontraient qu'un régime alimentaire contenant des prébiotiques, du lactoferrine et du MFGM a amélioré la qualité du sommeil, qui était liée aux changements dans les bactéries intestinales et modulait l'impact du stress sur le sommeil, les rythmes diurnes et le microbiote intestinal [144].

5.1.3- Insomnie et troubles de sommeil :

L'insomnie est un problème de santé courant dans les sociétés modernes. Elle a des effets négatifs sur la qualité de vie, l'humeur, les fonctions cognitives et la santé des humains, et a attiré de plus en plus l'attention des chercheurs. Environ 10 à 15% des personnes dans le monde souffrent d'insomnie et environ 25 à 35% souffrent d'insomnie transitoire ou occasionnelle. Ces cas sont attribués à une augmentation des pressions de la vie et aux effets de diverses maladies. L'insomnie peut entraîner une diminution de l'immunité, des troubles cognitifs, une dépression et des risques accrus de maladies cardiovasculaires. Les médicaments, y compris les benzodiazépines et les non-benzodiazépines, sont largement utilisés pour soulager l'insomnie. Cependant, ces médicaments ont différents aspects d'effets et les utilisateurs peuvent développer une tolérance et une dépendance à long terme. Par conséquent, un moyen efficace pour soulager l'insomnie est nécessaire [145].

C'est la raison qui a poussé les chercheurs à penser aux bactéries intestinales qui ont la capacité de sécréter le GABA favorisant ainsi une relaxation et réduisant l'anxiété. Dans une étude, le lait a été fermenté avec *Lactobacillus brevis* DL1-11, une souche à haute capacité de production de GABA. Les effets bénéfiques potentiels de ce lait fermenté sur l'anxiété et la qualité du sommeil ont été évalués lors d'expériences sur des animaux. Soixante souris ont été réparties en lait fermenté témoin non GABA (NGFM), lait fermenté GABA à faible dose (LGFM, 8,83 mg / kg.bw), lait fermenté GABA à dose moyenne (MGFM, 16,67 mg / kg.bw), lait fermenté GABA à haute dose (HGFM, 33,33 mg / kg.bw) et groupes de diazépam. Les résultats du test en plein champ et du test du labyrinthe en élévation ont dévoilé une diminution du comportement anxieux après l'administration orale de HGFM. De plus, les souris du groupe HGFM présentaient un temps de sommeil significativement prolongé après une injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique et une latence de sommeil raccourcie après une injection intrapéritonéale de barbital sodique. Ces résultats indiquent un effet bénéfique de HGFM sur le sommeil. En outre, des augmentations significatives des abondances relatives de *Ruminococcus*, *Adlercreutzia* et *Allobaculum* et les niveaux de certains AGCC, tels que l'acide butyrique, ont été observés dans le groupe HGFM. Les résultats suggèrent que le lait fermenté au GABA peut améliorer le sommeil et les voies de protection peuvent impliquer la régulation du microbiote intestinal et l'augmentation du niveau des AGCC [146].

Le *L. brevis* SBC8803, tué par la chaleur, affecte le sommeil des souris et des humains. Son effet dans l'amélioration des troubles chroniques du sommeil induits par le stress psychophysiologique en utilisant un modèle de souris caractérisé par des rythmes circadiens perturbés de l'activité de la roue et des cycles veille-sommeil. Les souris ont été nourries avec une alimentation complétée par *L. brevis* tué par la chaleur pendant 6 semaines et ont imposé des troubles de sommeil induits par le stress pendant les 2 dernières semaines. Ce régime alimentaire a supprimé la réduction de l'activité de roulage induite par les troubles de sommeil. L'électroencéphalographie (EEG) a révélé que cette souche rétablissait significativement l'éveil et augmentait le sommeil à mouvements oculaires non rapides pendant la seconde moitié de la phase active pendant les troubles de sommeil. La réduction induite par ce trouble de l'activité des ondes lentes EEG, un marqueur de l'intensité du sommeil, au début de la phase inactive a été significativement améliorée par la supplémentation en *L. brevis*. Ces résultats suggèrent que le SBC8803, détruit par la chaleur alimentaire, confère des effets bénéfiques sur l'insomnie et les troubles du sommeil circadiens induits par le stress psychophysiologique [147].

Lactobacillus fermentum PS150TM a été aussi étudié pour son effet sur l'amélioration du sommeil à l'aide d'un modèle de souris dont on induit le sommeil par le pentobarbital : un acide barbiturique qui active les récepteurs GABA de type A, conduit à une hyperpolarisation cellulaire du SNC et produit une sédation et une hypnose dose-dépendantes. Par rapport au groupe témoin véhicule, l'administration orale de PS150TM pendant plus de 14 jours consécutifs a significativement diminué la latence du sommeil à partir du 7^e jour et augmenté la durée du sommeil de souris à partir du 4^e jour ainsi que le temps de récupération de sommeil à partir du 14^e jour, suggérant des effets améliorant le sommeil spécifiques à la souche du PS150TM. Egalement, il semble que ce psychobiotique offre un réveil doux, une fonctionnalité rendu par l'hypnotique idéal qui ne reflète pas le réveil après le sommeil. De plus, l'ingestion de la diphenhydramine, un antihistaminique utilisé pour traiter l'insomnie, en tant que groupe témoin, n'a augmenté que la durée du sommeil des souris. Il a été également constaté que les effets améliorant le sommeil du PS150TM sont dépendants de la dose. De plus, l'administration orale de PS150TM pourrait atténuer un effet induit par la caféine sur la perturbation du sommeil chez la souris et PS150TM a semblé augmenter l'expression du gène codant pour le récepteur de l'adénosine 1 dans l'hypothalamus de souris. Dans cette étude *L.fermuntum* n'a pas exercé

son effet hypnotique en affectant les niveaux de 5-HT dans les zones spécifiques du cerveau, et n'a pas procédé à une production du GABA car elle n'a pas la capacité de le produire in vitro à partir de son précurseur glutamate monosodique. Cependant, PS150TM a semblé augmenter l'expression de l'adénosine A_1R dans l'hypothalamus. L'adénosine est un neurotransmetteur inhibiteur qui a été proposé pour diminuer l'activité des neurones orexinergiques et histaminergiques via A_1R dans différentes zones de l'hypothalamus pour favoriser le sommeil. Donc, l'utilisation de PS150TM comme complément alimentaire dans la gestion de l'insomnie sans prise de médicament ayant des effets indésirables est généralement considéré comme sûr, car le PS150TM est classé comme l'espèce *L. fermentum*, avec le statut de qualification de présomption de sécurité suggéré par l'Autorité européenne de sécurité des aliments [145].

La souche *L. casei Shirota* (LcS) a démontré sa capacité dans l'amélioration de la qualité du sommeil sous stress psychologique dans un essai en double aveugle, contrôlé par placebo mené auprès d'étudiants en médecine de 4e année en bonne santé exposés au stress des examens scolaires. L'essai a été répété pendant deux années consécutives dans différents groupes d'étudiants et les données ont été regroupées. Pendant 8 semaines avant et 3 semaines après un examen national normalisé, un total de 48 et 46 sujets ont reçu une dose quotidienne de 100 ml de lait fermenté au LcSou de lait placebo non fermenté, respectivement. Il y avait un effet positif significatif du traitement LcS sur les scores interprétant la qualité du sommeil pour la somnolence, sur l'augmentation et la durée du sommeil. La latence du sommeil mesurée s'est allongée à mesure que l'examen approchait dans le groupe placebo mais a été significativement supprimée dans le groupe recevant le psychobiotique. Le pourcentage de sommeil sans mouvement oculaire rapide de stade 3 a diminué dans le groupe placebo à l'approche de l'examen, alors qu'il a été maintenu dans le groupe LcS tout au long de l'essai. La puissance delta pendant le premier cycle de sommeil, mesurée comme un indice de l'intensité du sommeil, a augmenté à mesure que l'examen approchait dans le groupe LcS et était significativement plus élevée que dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent que la consommation quotidienne de LcS peut aider à maintenir la qualité du sommeil pendant une période de stress croissant. La rétention observée du sommeil pendant le stade 3 et l'augmentation de la puissance delta dans le groupe LcS peuvent avoir contribué à une plus grande satisfaction perçue du sommeil [148].

5.2-Troubles de neuro-développement :

5.2.1-Autisme :

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des déficits de communication et d'interactions sociales dans différents contextes, accompagnés de schémas de comportements, d'intérêts et/ou d'activités restreints et répétitifs. La prévalence mondiale de l'autisme est estimée à un enfant sur 160 [113]. Un lien entre la maladie chronique de l'intestin et l'autisme est suggéré, les chercheurs ont pratiqué une endoscopie et une biopsie chez un groupe d'enfants autistes, qui leur ont été référés avec des symptômes gastro-intestinaux : constipation et diarrhée. Les résultats ont montré la présence d'un trouble intestinal appelé hyperplasie-iléo-lymphoïde-nodulaire et colite non spécifique.

Les enfants autistes présentent des ganglions lymphatiques élargis et enflammés à cause d'une production excessive de lymphocytes pour combattre les infections fréquentes chez les autistes dues à leur système immunitaire fragile. Cette hypertrophie des ganglions est appelée hyperplasie nodulaire lymphoïde et c'est ce que Dr Wakefield a découvert dans l'iléon de ces enfants.

Le terme colite signifie une inflammation du côlon. En effectuant les endoscopies, l'équipe du Dr Wakefield a découvert divers stades d'inflammation chronique dans l'intestin de ces enfants, des érosions des muqueuses du côlon et des intestins, des abcès remplis de pus, des ulcères et beaucoup de compaction fécale [149].

Des concentrations plus faibles de la quantité totale des AGCC se trouvent chez les enfants autistes, fournissant la preuve d'une capacité de fermentation réduite du microbiote. Néanmoins, le propionate et l'acétate se trouvent à des niveaux plus élevés chez les enfants autistes, ce qui suggère que la production de butyrate est considérablement réduite. L'injection intraventriculaire de propionate chez des rats a provoqué des changements comportementaux et physiologiques comme observé dans les TSA. Une accumulation d'acide propionique peut entraîner un développement neurologique et des convulsions prolongées. *Clostridia spp* est connue pour produire des exotoxines et du propionate et ainsi créer un statut inflammatoire, ce qui pourrait aggraver les symptômes autistiques [72].

Il existe également de nombreux rapports d'anomalies immunitaires périphériques chez les personnes autistes, y compris une augmentation de l'activité des cellules NK, des réponses

différentielles des monocytes à la stimulation in vitro et une altération des taux d'Ig sériques. Une activation anormale du système immunitaire peut également être impliquée dans l'étiologie de l'autisme. De plus, les anticorps anti-cerveau sont élevés dans certains TSA et chez certaines mères d'enfants autistes. Les membres de la famille des enfants autistes, en particulier les mères, présentent une incidence plus élevée d'allergies ou de maladies auto-immunes. Conformément à l'implication immunitaire, on constate que l'infection maternelle est un facteur de risque d'autisme. Après la pandémie de rubéole de 1964, 8 à 13% des enfants nés de mères infectées ont développé des signes d'autisme. Dans une étude incluant les enfants nés au Danemark de 1980 à 2005, une association très significative a été détectée entre l'autisme et l'infection virale maternelle au cours du premier trimestre de la grossesse [150].

En effet, des recherches récentes sur l'établissement d'associations entre le microbiote intestinal et le TSA ont déterminé que le microbiome intestinal dans les cas autistiques diffère considérablement des groupes témoins, bien qu'il soit important de noter qu'une signature microbienne associée à un TSA bien définie manque jusqu'à présent. Ils ont utilisé le modèle d'activation immunitaire maternelle (MIA), qui est basé sur de grandes études épidémiologiques reliant l'infection maternelle à un risque accru d'autisme chez la progéniture, et ont pu déduire que la modélisation de la MIA chez la souris induit non seulement des caractéristiques comportementales et neuropathologiques des TSA, mais aussi des modifications du microbiome décrites dans des sous-ensembles de personnes atteintes de TSA.

Remarquablement, le traitement par *B. Fragilis* corrige les défauts de perméabilité intestinale, ainsi que les niveaux modifiés de protéines à jonction serrée et de cytokines chez les souris présentant des symptômes gastro-intestinaux et neurologiques liés aux TSA. La capacité de cette bactérie à améliorer sélectivement les augmentations d'IL6 dans le colon associées à la MIA est intéressante car cette cytokine est nécessaire pour le développement de déficits comportementaux chez les descendants de MIA. Curieusement, une analyse récente chez l'homme a montré que parmi la famille des *Bacteroidaceae*, seul un seul phylotype le plus étroitement lié à *B. fragilis* était sélectivement épuisé chez les enfants TSA par rapport aux témoins appariés, et le plus dramatiquement chez les sujets ayant des problèmes gastro-intestinaux plus graves. Ainsi, la corrélation entre *B. fragilis* et l'amélioration de la santé intestinale est présente à la fois chez la souris et l'homme.

Les chercheurs ont également déterminé que les souris ayant des comportements autistiques ont des niveaux plus élevés de 4-éthylphénylsulfate (4-EPS), un métabolite bactérien qui augmente dans le sang en raison de la perméabilité de la barrière intestinale compromise, que les souris témoins normales. Une administration du probiotique, *B. fragilis*, a conduit à des changements positifs dans le microbiome intestinal, rétablissant le niveau du sérum de 4-EPS à la normale, avec une réduction correspondante de l'anxiété, une communication plus prononcée et un comportement moins répétitif [151].

Une étude pilote est faite pour examiner les effets de certains psychobiotiques contenant multiples souches chez les patients atteints de TSA.

Lors d'une récente étude, les chercheurs ont trouvé une diminution significative du rapport *Bacteroidetes* / *Firmicutes* et une élévation de la quantité de *Lactobacillus* dans les cas de TSA. De plus, les résultats indiquent que la thérapie microbienne rationnelle, y compris les suppléments probiotiques, sont des options potentielles pour traiter les comorbidités gastro-intestinales qui peuvent contribuer aux symptômes centraux des TSA.

Une étude pilote est faite pour examiner les effets et la sécurité de certains psychobiotiques contenant multiples souches chez les enfants de 3 à 12 ans atteints de TSA. L'étude a utilisé un probiotique, un placebo et un mélange de probiotique le VISBIOME, contenant quatre souches de *Lactobacille* (*L. casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*), trois souches de *bifidobactéries* (*B. longum*, *B. longum* et *Bifidobacterium breve*), une souche de *S. thermophiles* et de l'amidon.

Les résultats, avec un effet moyen sur les symptômes gastro-intestinaux et la qualité de vie, un effet significatif sur les symptômes cibles sélectionnés par les parents et un bon profil de sécurité, justifient la nécessité d'une intervention plus large pour les enfants atteints d'autisme et de dysfonctionnement intestinal [152].

Une autre étude a été effectuée afin de déterminer les effets de la supplémentation avec un mélange de probiotique (Vivomixx®) chez les enfants TSA avec ou sans symptôme gastro-intestinal. Les modifications concomitantes associées au traitement administré seront évaluées sur un ensemble de biomarqueurs plasmatiques, urinaires et fécaux liés à une fonction intestinale anormale ainsi que sur les schémas neurophysiologiques. L'étude s'intéressera aux enfants autistiques à un âge précoce entre : 18–72 mois, et sera établit sur une durée de 6 mois

en comparant l'effet d'administration de Vivomixx contenant huit souches probiotiques semblables à celles présentes dans VISBIOME, produit breveté et commercialisé et son utilisation chez les enfants a été approuvée, et un placebo. Les résultats étaient satisfaisantes, une régulation de la flore intestinale ainsi qu'une diminution des symptômes TSA ont été observés [153].

Le professeur Ying-Chieh Tsai de l'Université nationale Yang-Ming et son laboratoire ont identifié et breveté un psychobiotique : *L. plantarum* PS128™. Il a été démontré que PS128™ modifie les niveaux de neurotransmetteurs cérébraux lorsqu'il est administré par voie orale à des souris stressées au début de leur vie. Plus précisément, ce produit s'est révélé capable d'augmenter le niveau de deux neurotransmetteurs clés : la dopamine et la sérotonine, et ainsi améliorer considérablement les maladies neuropsychologiques, comme l'autisme et d'autres comportements de type dépression.

Une fois la sécurité d'utilisation garantie, une première étude clinique en double aveugle vs placebo a commencé à confirmer le potentiel du PS128™ chez l'homme. Cette première étude effectuée en Taiwan visait à étudier les effets du PS128™ sur les enfants de sexe masculin âgés de 7 à 15 ans diagnostiqués avec un TSA dont les familles sont avides à trouver des solutions. Le sexe masculin a été choisi pour cette étude car il est sept fois plus nombreux que les patientes de sexe féminin. De plus, les participants ont été autorisés à poursuivre leurs médicaments, traitements et thérapies habituels, à l'exception des antibiotiques, et ont été invités à s'abstenir de consommer du yaourt ou des produits probiotiques pendant la période d'étude.

Les résultats préliminaires de la consommation quotidienne de 28 jours de ce psychobiobiotique montrent des effets positifs significatifs sur certains symptômes et une diminution de la gravité des symptômes du TSA, principalement ceux associés à des comportements perturbateurs et enfreignant les règles et à l'hyperactivité / impulsivité. Il y a également une diminution des comportements répétitifs et une augmentation des interactions sociales. L'analyse selon l'âge des résultats obtenus a révélé que les sujets plus jeunes du groupe PS128 âgés de 7 à 12 ans, en fait l'âge de l'élémentaire, bénéficiaient de plus d'avantages que les enfants plus âgés du premier cycle du secondaire (âgés de 13 à 15 ans), ce qui montre que le PS128 peut bénéficier aux enfants autistes, avec des avantages potentiellement plus importants lors d'une intervention précoce. Cependant, de nouvelles études sont nécessaires

pour mieux clarifier les effets du PS128 pour les jeunes enfants atteints de TSA sur des symptômes plus larges, et pour une durée plus longue afin de pouvoir inclure la poursuite des avantages et / ou des récives possibles de troubles à la fin de la consommation [154].

Une récente étude post-commercialisation n'a révélé aucun effet secondaire majeur après des mois d'utilisation continue de PS128 TM [155].

Une autre étude effectuée en Egypt évaluant la flore gastro-intestinale par PCR quantitative en temps réel d'échantillons de selles de 30 enfants autistes âgés de 5 à 9 ans de sexe différents. Les symptômes gastro-intestinaux des enfants autistes ont été examinés par un questionnaire modifié de l'indice de gravité gastro-intestinale (6-GSI) en six points, et les symptômes autistiques ont été évalués avec la liste de contrôle d'évaluation du traitement de l'autisme (ATEC) avant et après 3 mois de supplémentation de la formule de supplément nutritionnel probiotiques de trois souches: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* et *B. longum*.

Cette étude a révélé que les niveaux de *bifidobactéries* étaient significativement plus faibles dans les selles des enfants autistes que dans le groupe de contrôle de la santé avant la prise des probiotiques, mais après les 3 mois de supplémentation, une augmentation marquante des niveaux de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* a été détecté dans les selles des enfants autistes. Une amélioration significative du score total 6-GSI, avec une réduction remarquable des scores de constipation, de la cohérence des selles, des flatulences, et des douleurs abdominales a été aussi signalée.

Les améliorations GI étaient fortement corrélées aux changements observés dans le comportement des enfants autistes, car une amélioration significative du score ATEC total a été observée avec une réduction de gravité des symptômes de l'autisme. Ce qui renforce la liaison des troubles GI avec l'autisme.

Soixante pour cent des enfants autistes de l'étude étaient en surpoids, et une diminution statistiquement significative de leur poids corporel a été également observée après la consommation de 3 mois de cette supplémentation [156].

Récemment, une étude réalisée sur des souris qui ont subi une mutation sur le gène SHANK3, un gène majeure de l'autisme a démontré l'effet de *L. reuteri* dans la correction des déficits sociaux de la progéniture induite d'un régime maternelle alimentaires riche en graisses et qui présentent une réduction de l'espèce *L. reuteri*. Il a été constaté que le traitement avec *L. reuteri*

saue sélectivement les déficits sociaux dans les modèles de TSA génétiques, environnementaux et idiopathiques. De plus, la bactérie a influencé l'hypophyse postérieure pour produire plus d'ocytocine qui est une hormone hypothalamique influençant positivement le comportement social. Fait intéressant, les effets de cette bactérie sur le comportement social ne sont pas médiés par la restauration de la composition du microbiome intestinal de l'hôte, qui est modifiée dans tous ces modèles de TSA. Au lieu de cela, *L. reuteri* agit de manière dépendante du nerf vague et sauve la plasticité synaptique induite par l'interaction sociale dans la zone tegmentale ventrale des souris TSA, mais pas chez les souris déficientes en récepteurs de l'ocytocine. Collectivement, le traitement avec *L. reuteri* apparaît comme une avenue non invasive à base microbienne prometteuse pour lutter contre les dysfonctionnements sociaux liés aux TSA [157]. La *L. reuteri* a démontré aussi son efficacité dans la réduction de l'inflammation intestinale induite par les LPS lorsqu'elle est prise quotidiennement chez les souris présentant un TSA [158]. Par conséquent, compte tenu de l'inversion robuste et cohérente des déficits comportementaux sociaux par *L. reuteri* dans plusieurs modèles de souris TSA et de son profil de sécurité, il serait intéressant d'examiner si *L. reuteri* est capable d'améliorer le comportement social des personnes atteintes de TSA à l'avenir essais cliniques [157].

En conclusion, ces études montrent que les psychobiotiques ont des effets bénéfiques sur les manifestations comportementales et gastro-intestinales des TSA, et représentent une option non pharmacologique et relativement sans risque qui pourrait être recommandée pour les enfants autistiques comme traitement adjuvant après l'établissement d'essais randomisés supplémentaires à grande échelle pour confirmer de manière critique leur efficacité dans le traitement de TSA, ainsi la dose, et la durée de traitement [156].

5.2.2-Trouble déficitaire d'attention et d'hyperactivité (TDAH) :

Il s'agit d'un trouble cérébral dont les symptômes les plus courants sont l'inattention, l'hyperactivité et l'impulsivité. Ses causes sont multiples et impliquent une prédisposition génétique, des mutations somatiques, des changements épigénétiques et des facteurs périnatales (faible poids de naissance, prématurité, exposition prénatale à l'alcool et/ou la cigarette) [159]. Des études ont été effectuées pour détecter l'effet de certaines souches de psychobiotiques précisément la *L.rhamnosus*GG sur le développement de TDAH chez les nourrissons plus tard

dans l'enfance. Une observation du microbiote intestinal a été réalisée à l'âge de 3 mois, 6, 12, 18, 24 mois, puis 13 ans. Et une comparaison avec un groupe de placebo a permis de souligner l'intérêt d'une supplémentation en psychobiotiques à réduire le développement de TDAH vu que 6/35 nourrissons du groupe placebo ont développé un TDAH, alors qu'aucun cas n'a été détecté dans le groupe recevant la *L.rhamnos* [160]. De plus, l'utilisation de complément alimentaire contenant la *L.acidophilus* a amélioré la maîtrise de soi et l'attention des enfants atteints de TDAH [113].

Ces résultats, même s'ils sont encourageants et représentent potentiellement une méthode pour réduire le risque de développer un TDAH, Des recherches supplémentaires sur la composition microbienne des patients atteints de TDAH utilisant de grandes cohortes bien diagnostiquées sont nécessaires afin de trouver de futurs biomarqueurs concluants et des méthodes thérapeutiques pour traiter le TDAH [161].

5.2.3- Syndrome de Tourette :

Le syndrome de Tourette est un trouble neurologique généralement observé dans l'enfance. Les traitements cliniques de la TS comprennent les traitements comportementaux, les agonistes adrénergiques alpha-2, les antipsychotiques et la stimulation profonde cérébrale. Selon un récent rapport de cas, une greffe de microbiote fécale améliore considérablement la TS après 8 semaines du traitement. Un autre essai clinique randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo recrute des patients pour élucider l'effet de PS128 sur TS. Le principal résultat sera mesuré à l'aide de l'échelle mondiale de gravité du Tic de Yale après 2 mois de traitement [113].

5.3-Troubles neuro-dégénératifs :

5.3.1-Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus courante forme de maladie neurodégénérative chez les personnes âgées, provoquant une énorme charge sociale et économique. On pense aux plaques séniles être la marque pathologique de la MA, consistant en la protéine amyloïde- β ($A\beta$), qui peut provoquer des changements pathologiques tels que l'hyperphosphorylation de

tau, la neuroinflammation, le stress oxydatif, et la dégénérescence des neurites, et finalement conduire à une démence. Malgré les efforts considérables effectués pour traiter l'alzheimer, aucune thérapie efficace modifiant la maladie radicalement n'est disponible en raison de la compréhension limitée de la pathogenèse de la maladie [162].

De nombreuses preuves suggèrent que la déficience cognitive dans l'alzheimer est également associée à une perturbation du microbiote intestinal normal. Comme est déjà connu, les altérations du microbiome intestinal pourrait augmenter la perméabilité, induire des réponses pro-inflammatoires, et favoriser le développement de la résistance à l'insuline, qui a également été associée à un risque de MA. Additionnellement, une liste croissante de bactéries, espèces gram-négatives de *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptomyces* et autres peuvent être les sources de dépôts amyloïdes. Les amyloïdes bactériens pourraient activer des voies de signalisation connues à jouer un rôle dans la neurodégénérescence et la pathologie de la MA, tandis que le microbiome intestinal pourrait améliorer les réponses inflammatoires à l'accumulation cérébrale de A β [163].

De plus, il a été démontré que la réduction de la biodiversité du microbiote liée à l'âge, avec l'abondance relative des *protéobactéries* et la diminution des *bifidobactéries*, contribue à l'apparition de la démence non seulement par la réduction significative des AGCC bénéfiques, mais aussi par l'interférence avec le métabolisme lipidique. En particulier, les *bifidobactéries* pourraient exercer un rôle hypocholestérolémique fondamental à la fois directement, en réduisant l'absorption et la production de cholestérol et en facilitant son élimination fécale, et indirectement, en augmentant les taux sériques de leptine, une hormone anti-obésité récemment associée à la potentialisation à long terme de l'hippocampe, et la prévention des troubles de la mémoire. Un autre mécanisme par lequel le microbiote protège contre les troubles cognitifs est représenté par la capacité documentée des *lactobacilles* à réduire la concentration d'ammoniac chez le rat [164], vu qu'une hyperammoniémie (HA) provoque une neuro-inflammation et une altération du système de sérotonine, ce qui mènera à un déclin cognitif et des troubles d'anxiété. Une étude est faite pour évaluer l'efficacité de la souche probiotique *Lactobacillus helveticus* NS8 dans la prévention du déclin cognitif et du comportement anxieux chez des rats dont on a induit l'HA par injection intrapéritonéale d'acétate d'ammonium pendant quatre semaines. Ils ont ensuite reçu de la souche NS8 de *L. helveticus* en supplémentation quotidienne. La tâche

du labyrinthe aquatique a évalué la fonction cognitive et le test du labyrinthe plus élevé a évalué le comportement semblable à l'anxiété. La neuroinflammation a été évaluée en mesurant les marqueurs inflammatoires : l'oxyde nitrique synthase inductible, la prostaglandine E2 et l'interleukine-1 β dans le cerveau. L'activité du système 5-HT a été évaluée en mesurant la 5-HT et son métabolite, le 5-HIAA, et le précurseur de la 5-HT, le tryptophane. Le traitement probiotique des rats HA a considérablement réduit le niveau de marqueurs inflammatoires, diminué le métabolisme de la 5-HT, restauré la fonction cognitive et amélioré le comportement anxieux. Ces résultats indiquent que la souche probiotique *L. helveticus* NS8 est bénéfique pour le traitement du déclin cognitif et du comportement anxieux chez les rats HA [114].

Une étude a été effectuée pour détecter la différence de composition du microbiote intestinal chez les personnes atteintes d'alzheimer en comparaison avec des personnes saines (groupe de contrôle). Chez les patients MA, une légère diminution dans l'abondance des *Bacteroidetes*, et une augmentation des *Actinobacteria* ont été observé par rapport au groupe témoin [162].

Il a été démontré que le microbiote intestinal peut être modifié afin de prévenir la progression de la pathogenèse de la MA. Un essai contrôlé randomisé en double aveugle a été fait sur des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer âgées entre 60 et 95 ans qui prenaient une supplémentation de mélange de probiotiques : *L. acidophilus*, *L. casei*, *B.bifidum*, et *L. fermentum* pour une période de 12 semaines. La fonction cognitive a été évaluée par le Minimal state examination (MMSE) avant et après supplémentation : des changements sur le score MMSE qui s'est amélioré de 27% passant de 8.7 à 10.6, les marqueurs du métabolisme d'insuline, et le niveau des triglycérides ont été signalé chez le groupe recevant les psychobiotiques. Tandis, qu'aucun effet sur les biomarqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation chez les groupes recevant le probiotique et aucune amélioration n'ont été remarqué dans le groupe témoin [165].

Une autre étude évaluant les effets d'une formulation probiotique (*L.helveticus* R0052 et *B. longum* R0175) sur les processus inflammatoires et la mémoire chez les rats induits par le LPS qui provoque une neuroinflammation et une neurodégénérescence. Les rats ont été répartis au hasard en quatre groupes (contrôle, LPS, probiotique + LPS et probiotique). Tous les groupes expérimentaux ont reçu par voie orale de la maltodextrine (placebo) ou un probiotique pendant 14 jours consécutifs, puis ont reçu une injection de solution saline ou de LPS (1 mg / kg, par

voie intrapéritonéale, dose unique) 20 heures plus tard. La capacité de rétention de la mémoire et les marqueurs systémiques et neuroinflammatoires ont été évalués 4 heures après les injections. L'exposition systémique au LPS a entraîné une élévation significative des niveaux circulants et hippocampiques de cytokines pro-inflammatoires : Le TNF- α et l'IL1-b, qui ont diminué remarquablement après le prétraitement probiotique. La bactériothérapie orale avec une combinaison de *L. helveticus* R0052 et *B. longum* R0175 a également atténué l'effet décrémental du LPS sur la mémoire grâce à l'expression du BDNF au niveau moléculaire ; cependant, cet effet n'était pas significatif dans le test d'évitement passif au niveau comportemental qui évalue les capacités d'apprentissage et de rétention de la mémoire chez les animaux de laboratoire [166].

De plus, il a été démontré que le traitement des rats avec de l'ampicilline pendant un mois a perturbé leur microbiote intestinal et entraîné des symptômes tels qu'une anxiété accrue et une altération de la mémoire spatiale, mais un traitement ultérieur avec *L. fermentum* NS9 a inversé ces effets. De nombreuses autres études animales ont également démontré une association entre l'administration de bactéries probiotiques et une amélioration de la fonction cognitive, une récente étude clinique a montré que *B. longum* 1714 a amélioré les performances de la mémoire visuo-spatiale et réduit le stress chez 22 patients en bonne santé, suggérant que des souches de micro-organismes ont la capacité de moduler la fonction cérébrale chez l'homme. En outre, des données récentes ont montré que des souches telles que *E. coli* et *Salmonella enterica* ont la capacité de sécréter des bactéries A β , qui est utilisé pour favoriser la stabilité du biofilm car il résiste aux conditions dénaturantes et dégradantes ; cependant, l'effet de cet A β d'origine bactérienne sur l'hôte n'est pas encore compris [167].

Une enquête visant à évaluer les propriétés anti-Alzheimer de *L. plantarum* MTCC1325 contre la maladie d'Alzheimer induite par le D-galactose chez les rats albinos grâce à sa nature antioxydante potentielle et à la communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau. La supplémentation prolongée en D-Galactose aux animaux de laboratoire entraîne une réduction de l'expression des facteurs de croissance nerveuse et de ses protéines apparentées, ce qui est associée à la dégénérescence des cellules nerveuses et finalement à la réduction des niveaux d'acétylcholine dans les régions du cerveau.

Les modèles de rat ont été répartis en 3 groupes : un groupe recevant une injection intrapéritonéal de D-Galactose, un deuxième groupe recevant également une injection intrapéritonéal de D-Galactose en association avec *L. plantarum* MTCC1325 pendant 60 jours et un autre groupe recevant le *L. plantarum* MTCC1325 seul pendant 60 jours et finalement un groupe témoin. Les observations sur le test du labyrinthe aquatique ont montré des différences significatives entre les rats témoins, le modèle MA et les rats du groupe protecteur suggèrent que l'administration orale de *L. plantarum* MTCC 1325 pourrait améliorer les troubles de la mémoire et les changements de comportement chez les rats du modèle MA. De plus, *L. plantarum* MTCC1325 a également la capacité de produire un neurotransmetteur d'acétylcholine à la fois in vivo et in vitro, et elle est connue par son activité antioxydante potentielle. C'est ce qui a été confirmé durant cette étude en restaurant le niveau d'ACh, cela a permis d'améliorer l'activité comportementale et l'apprentissage des compétences par l'élévation du neurotransmetteur cholinergique dans l'hippocampe et les régions du cortex cérébral du cerveau [168].

Des informations scientifiques soutiennent l'utilité d'utilisation de probiotique comme approche thérapeutique sur cette pathologie. La souche A1 de *B. breve* s'est avérée supprimer l'expression hippocampique de l'inflammation et des gènes immunoréactifs induits par l'amyloïde- β ., améliorant le déclin cognitif observé dans la MA chez la souris. Sa consommation inversait la détérioration du comportement d'alternance dans un test de labyrinthe et le temps de latence réduit dans un test d'évitement passif, indiquant qu'il empêchait un dysfonctionnement cognitif. Notamment, l'expression de BDNF, qui joue un rôle crucial dans les processus d'apprentissage et de mémoire a été régulée à la hausse par l'administration de *B. breve* A1. Egalement, il est possible que la consommation de *B. breve* A1 ait modulé la réponse immunitaire dans le cerveau par la production de SCFA. Il a été constaté que l'administration de *B. breve* A1 augmentait les taux plasmatiques d'acétate et l'ajout d'acétate à l'eau potable entraînait une amélioration cognitive partielle chez les souris MA, indiquant que les effets protecteurs de *B. breve* A1 peuvent être en partie médiés par l'augmentation de la production d'acétate [169].

Chez l'homme, cette souche a également montré une amélioration de la fonction cognitive mesurée avec le questionnaire MMSE ; bien que l'étude n'ait été évaluée que chez 19 sujets

ayant reçu une supplémentation en *B. breve* pendant 24 semaines. Le score MMSE a augmenté après 16 semaines et à la fin de l'étude. En outre, sur la base des scores MMSE à 24 semaines, 13 des 19 participants ont été jugés comme cognitivement normaux et trois participants avaient des scores complets. Bien que cela puisse être dû à un effet d'apprentissage, il suggère le potentiel de la supplémentation en *B. breve* A1 pour améliorer la fonction cognitive. Cependant, les avantages de *B. breve* A1 observés dans cette étude clinique doivent être expliqués avec prudence, car il existe certaines limites telles que le petit nombre de participants inscrits et l'absence de groupe témoin placebo. D'autres études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo avec un grand nombre de participants doivent être effectuées pour juger d'une évaluation détaillée cette souche [170].

Un essai randomisé à double aveugle avec placebo a essayé d'examiner l'efficacité et l'innocuité du mélange de soja fermenté et *L. plantarum* C29 (DW2009) supplémenté pendant 12 semaines aux personnes atteintes de MA. Le principal critère de jugement était le changement du score composite des fonctions cognitives liées à la mémoire et à l'attention, mesuré par des tests de fonction neurocognitive informatisés. Les associations entre les changements dans les taux sériques du BDNF et les performances cognitives pour chaque groupe de traitement ont été évaluées. Comparé au groupe placebo, le groupe recevant le probiotique a montré de plus grandes améliorations dans les fonctions cognitives combinées, en particulier dans le domaine de l'attention. Une amélioration cognitive a été associée à une augmentation des taux sériques de BDNF après consommation de DW2009. Les résultats de cet essai clinique suggèrent que DW2009 peut être considéré comme une option prometteuse pour améliorer les déficits cognitifs du MA et peut être administré en toute sécurité chez l'homme [171].

L. paracasei est un autre psychobiotique qui a été étudié comme traitement des troubles cognitifs liés à l'âge. La sous-espèce K71 supplémentée dans l'alimentation des souris pendant 43 semaines a montré une amélioration des performances cognitives, probablement en augmentant l'expression du BDNF dans l'hippocampe, et les niveaux de sérotonine dans le tissu cérébral. L'administration à long terme de *L. K71* a entraîné également une augmentation de la phosphorylation de la protéine de liaison des éléments de réponse à l'AMPc dans l'hippocampe [172]. La sous-espèce PS23 complétée pendant 12 semaines a également amélioré la cognition

et a montré des scores de sénescence plus faibles et des comportements anxieux et des troubles de la mémoire moins graves que le groupe témoin, comme en témoigne l'augmentation du temps passé dans le quadrant cible du labyrinthe aquatique de Morris (MWM). De plus, la supplémentation a augmenté les niveaux de BDNF, du 5-HT, de DA, et a induit les enzymes anti-oxydantes superoxyde dismutase et glutathion peroxydase qui protègent le cerveau contre la neurotoxicité induite par le stress oxydatif et atténuent les troubles cognitifs liés à l'âge et l'anxiété. Des niveaux plus élevés de TNF - α et de protéine chimiotactique monocyte-1 et des niveaux inférieurs d'IL -10 ont indiqué que LPPS23 modulait l'inflammation. Les résultats suggèrent que la supplémentation de LPPS23 pendant les premiers stades du vieillissement pourrait être une stratégie potentielle pour retarder la progression du vieillissement, en particulier l'apparition de comportements anxieux et des troubles de la mémoire et cela en réduisant le niveau d'inflammation et en modifiant la communication via l'axe intestin-cerveau [173].

Une étude révélant les effets neuroprotecteurs et les mécanismes sous-jacents possibles de *Clostridium butyricum* dans le traitement des démences cérébrales a été réalisé en administrant *C. butyricum* par voie intragastrique pendant 6 semaines successives. La fonction cognitive a été estimée. L'examen morphologique a été réalisé par microscopie électronique. La diversité du microbiote intestinal et les niveaux de butyrate dans les fèces et le cerveau ont été déterminés. Les résultats ont montré que *C. butyricum* provoque une amélioration de fonctions motrices examinées par le test de champ ouvert ainsi que les fonctions cognitives testées dans le labyrinthe aquatique de Morris. Il atténuait significativement les changements histopathologiques chez les souris présentant des démences cérébrales. *C. butyricum* a non seulement augmenté les niveaux de BDNF mais a également réduit l'apoptose neuronale. De plus, *C. butyricum* pourrait réguler le microbiote intestinal et restaurer la teneur en butyrate dans les fèces et le cerveau. Ces résultats suggèrent que *C. butyricum* pourrait être efficace dans le traitement des démences cérébrales en régulant l'axe intestin-cerveau et qu'il peut être considéré comme une nouvelle stratégie thérapeutique [174].

Les prébiotiques, en revanche, ont été moins étudiés en ce qui concerne la cognition. Une étude a montré qu'une supplémentation en oligofructose (OFS) pendant 8 semaines dans un modèle murin présentant des altérations métaboliques (poids corporel, apport alimentaire, homéostasie

du glucose) et comportementales (augmentation du comportement anxieux et altération de la mémoire spatiale), augmente les niveaux d'IL-10 dans le plasma, mais pas dans le cerveau. OFS a également normalisé l'expression des protéines à jonction serrée qui ont un impact sur l'intégrité du BBB ; cependant, il n'a pas amélioré la mémoire spatiale ni la neurogenèse hippocampique, et n'a pas diminué les niveaux d'IL-1 β dans l'hippocampe [175].

5.3.2- Parkinson :

La maladie de Parkinson est le deuxième trouble neurodégénératif le plus fréquent et affecte 1% à 2% de la population de plus de 65 ans. C'est un trouble du mouvement caractérisé par dégénérescence des neurones de la zona compacta de la substantia nigra. Les symptômes gastro-intestinaux les plus communs sont la constipation, la perte d'appétit, la perte de poids, la dysphagie, la sialorrhée, et le reflux gastro-oesophagien. Il a été démontré que la constipation précède le développement des symptômes moteurs somatiques du Parkinson pendant plusieurs années. Des agrégats de α -synucléine, le principal neuropathologique marqueur de la maladie de Parkinson, sont présents dans les plexus sous-muqueux et myentériques du système nerveux entérique, avant leur détection dans le cerveau, ce qui peut indiquer une propagation de l'intestin au cerveau en forme de prion (une petite molécule infectieuse formée par une protéine anormalement repliée) [176]. Des études récentes démontrent que α Synucléine est présent dans le SNE d'individus asymptomatiques qui ont développé le Parkinson plus tard, mais pas chez des témoins sains [177].

Cette protéine utilise la voie neuronale (le nerf vague) pour se déplacer de l'intestin vers le cerveau, ceci a été soutenu par une étude du risque de développement de Parkinson chez des personnes qui ont subi une vagotomie troncale (du nerf entier) ce qui a développé un effet protecteur contre la maladie et une vagotomie sélective (d'une partie du nerf) qui n'a eu qu'un effet minime de protection contre la maladie. En plus, cela a été même remarqué chez les souris qui curieusement, lorsqu'ils sont élevés sans germes (c'est-à-dire sans microbes intestinaux), leur tendance à développer des anomalies motrices est considérablement réduite. En revanche, lorsqu'ils reçoivent une combinaison d'acides gras à chaîne courte, ils présentent une activation microgliale dans le cerveau et une agrégation d'alpha-synucléine avec apparition de caractéristiques motrices.

Le microbiote intestinal a été séquencé chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. En moyenne, l'abondance des *Prevotellaceae* dans les fèces des patients atteints de la maladie de Parkinson a été réduite de près de 80% par rapport aux témoins. L'abondance relative d'*Enterobacteriaceae* était fortement corrélée à la gravité des instabilités posturales et difficulté de marche [178].

Comme les *Prevotellaceae* sont liées à la synthèse de mucine dans la couche muqueuse de l'intestin et la production des AGCC neuroactifs, ceci suppose que les diminutions dans cette famille de bactéries commensales diminuent les niveaux de synthèse de mucine, augmentant ainsi la perméabilité de la barrière intestinale. L'augmentation de la perméabilité épithéliale conduit à une exposition locale et systémique à l'endotoxine bactérienne, qui, à son tour, déclenche et maintient un stress oxydatif et une expression α Synucléine excessive dans le côlon, favorisant le repliement. En effet, il a été constaté que la perméabilité intestinale était augmentée et que l'hyperperméabilité chez les patients atteints du Parkinson était corrélée positivement avec une coloration intestinale accrue pour *E. coli* ; nitrotyrosine, un marqueur de l'oxydation des protéines et α Synucléine. En outre, il a même été postulé que le stress oxydatif produit par les macrophages dans la paroi luminale en raison d'une barrière épithéliale intestinale hyperperméable peut expliquer l'accumulation de α Synucléine dans la muqueuse intestinale [177].

Selon une étude récente, les abondances relatives des bactéries anti-inflammatoires, y compris les genres *Blautia*, *Roseburia* et *Coprococcus*, étaient significativement plus faibles dans les échantillons fécaux de patients atteints de la maladie de Parkinson.

Les psychobiotiques ont eu des effets positifs initiaux sur le Parkinson avec quelques études exposant leurs efficacités surtout dans l'amélioration des symptômes GI chez les parkinsoniens, mais il existe également multiples recherches en cours dont les résultats n'ont pas encore vu le jour. Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé contre placebo, des sujets atteints de MP ont reçu un supplément probiotique contenant *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *Lactobacillus reuteri* et *L. fermentum* pendant 12 semaines. Le groupe de consommation de probiotiques a présenté une baisse du score sur l'échelle unifiée de la maladie de Parkinson par rapport au groupe placebo. De plus, la consommation de probiotiques a non seulement considérablement réduit les niveaux de CRP et du malondialdéhyde, mais a également

augmenté les niveaux de glutathion. Notamment, la consommation de probiotiques a significativement amélioré la fonction insulinique par rapport au placebo. Une autre étude contrôlée randomisée s'est concentrée sur l'inflammation, l'insuline et les gènes liés aux lipides dans les cellules mononucléaires du sang périphérique de sujets atteints de Parkinson. Après une intervention de 12 semaines, les sujets atteints de MP qui ont reçu le supplément probiotique ont affiché une expression régulée à la baisse significative de l'IL-1, de l'IL-8 et du facteur de TNF- α et une expression régulée à la hausse du facteur de croissance transformant bêta et le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes par rapport au placebo. Trois études ont révélé que les bénéficiaires atteints de MP qui consommaient des psychobiotiques montraient une amélioration des fonctions gastro-intestinales. Les sujets atteints de Parkinson qui ont ingéré du lait fermenté contenant plusieurs souches de probiotiques ont présenté une amélioration de la constipation. Le traitement avec une combinaison probiotique de *L. acidophilus* et *B. infantis* a significativement réduit les douleurs abdominales et les ballonnements. De plus, les patients atteints de MP ont présenté une amélioration de la consistance des selles et des habitudes intestinales après 5 semaines de traitement avec du lait fermenté contenant *L. casei Shirota*.

Une étude pilote ouverte est en cours afin d'étudier l'effet du PS128 sur les patients atteints de Parkinson du fait de sa régulation des niveaux de dopamine cérébral. Le résultat principal sera mesuré avec le score moteur sur l'échelle unifiée de maladie de Parkinson UPDRS après son administration pendant 12 semaines [113].

• 6-Psychobiotiques et nutrition :

Au cours des dernières décennies, de nouvelles données sur le microbiote et son interaction avec la santé humaine ont donné un poids supplémentaire à la science nutritionnelle. Un intérêt considérable sur la psychiatrie nutritionnelle est récemment lancé. Elle part de l'idée que le régime peut être utilisé pour prévenir ou traiter les troubles mentaux. Il met un accent particulier sur la diététique car le régime alimentaire est aussi important pour la psychiatrie que pour la cardiologie, l'endocrinologie et la gastro-entérologie.

Il convient de noter que dans le contexte de l'axe microbiote – intestin – cerveau, les prébiotiques illustrés par des oligosaccharides, les acides gras polyinsaturés (notamment les

acides gras ω -3), les fibres alimentaires et polyphénols peuvent être utilisés avec succès pour traiter les patients souffrant de problèmes mentaux. La stratégie de promotion de la santé qui est très prometteuse combine des psychobiotiques (probiotiques et prébiotiques) avec une approche psychiatrique plus traditionnelle, y compris la psychothérapie [68].

De nombreuses études confirment la citation attribuée à Hippocrate « Que la nourriture soit ta médecine et que la médecine soit ta nourriture ». La règle d'or est de manger plus de légumes et de fruits et moins de viande. Entre autres, les fruits et légumes contiennent des substances appelées polyphénols qui sont importants pour la santé, ils agissent comme des antioxydants protégeant contre les agents pathogènes ainsi que le diabète, les maladies cardiaques et neurologiques. Cependant, ils sont en grande partie inutiles à moins que le microbiote soit en bonne santé et puisse les décompenser correctement.

Prenons l'exemple de la dépression que son amélioration a été corrélée avec le régime alimentaire, et cela peut être conclue dans les trois hypothèses suivantes :

- (1) Les régimes aux propriétés anti-inflammatoires peuvent soulager la sécrétion inflammatoire des cytokines, atténuer l'inflammation dans le cerveau, contribuant ainsi à soulager la dépression ;
- (2) Les régimes aux propriétés antioxydantes peuvent diminuer le stress oxydatif dans une zone cérébrale spécifique, atténuant ainsi les symptômes de dépression ;
- (3) Les régimes alimentaires améliorant la capacité du BDNF peuvent directement améliorer les conditions des patients grâce à une régulation à la hausse du BDNF [179].

Par la suite, on détaillera un régime riche en aliments psychobiotiques et les prébiotiques dont ils ont besoin afin d'équilibrer l'humeur et prévenir la dépression et l'anxiété.

6.1-Consommation de fibres comme source de prébiotiques :

La plupart des prébiotiques sont des fibres, mais pas une condition préalable pour être considéré comme un prébiotique. Les prébiotiques sont contenus dans les aliments, fruits et légumes, par exemple : oignons, racine de chicorée et blé, ou pris sous forme purifiée comme complément alimentaire. Ils peuvent atténuer la maladie en favorisant la croissance des bienfaits microbes et / ou réduisant les microbes pathogènes. Ils ont démontré des effets psychobiotiques dans des essais cliniques humains. Ceux couramment étudiés pour l'amélioration d'humeur et le comportement comprennent les FOS et GOS. Les deux prébiotiques ont démontré leur capacité

à améliorer *Bifidobacterium* qui consomment les fibres et produisent des vitamines B, des antioxydants, et polyphénols et aident les fonctions du système immunitaire en induisant la production d'immunoglobulines. De plus, les *bifidobactéries* contribuent à la production de l'acide butyrique qui s'avère être un super-carburant pour les cellules qui tapissent l'intestin, ainsi qu'un agent favorisant la production de neurotransmetteurs affectant le cerveau [180].

Le GOS est produit par des enzymes qui utilisent le lactose (sucre de lait) comme matière première, ces enzymes sont fabriquées entre autre par des bactéries. En fait, la production commerciale d'oligosaccharides se fait généralement dans de grands réservoirs en acier par fermentation bactérienne. Cela signifie que ces prébiotiques sont créés par des probiotiques et que les bactéries consomment et produisent des oligosaccharides. Selon une étude britannique effectuée sur des personnes en bonne santé, l'alternative du GOS produit naturellement avec des enzymes produites par des espèces vivantes de *Bifido* a été révélé avoir un fonctionnement meilleure pour augmenter les niveaux du *Bifido* dans l'intestin en comparaison avec le GOS commercialisé. Egalement, il offre un traitement psychobiotique comparable aux ISRS mais avec moins d'effets secondaires. Le FOS est présent dans de nombreuses plantes et il est considéré une source majeure d'inuline. Différents aliments sont conseillé en raison de leur richesse en inuline : Artichauts, lentilles, asperges, haricots, ails, oignons, poireaux, bananes, betterave, brocoli, racine de fenouil [57]. L'ail et les grains de poivre noir semblent améliorer *L.reuteri* et inhiber *E.coli* pathogène. Les bananes, les pommes et les oranges renforcent *L.reuteri*, *L.rhamnosus* et *B.lactis*. Le gingembre inhibe *E.coli* pathogène [181].

De nombreuses études soutiennent l'idée que les régimes riches en fibres végétales peuvent favoriser la diversification du microbiote en favorisant les bactéries hydrolytiques et en stimulant la production d'AGCC. Les régimes riches en fibres ont été positivement associés à la présence d'*Actinobacteria* et de *Bacteroidetes*. Une étude a montré que trois régimes avec différents grains entiers riches en fibres (orge, riz brun ou combinaison des deux) augmentaient la diversité microbienne, le rapport *Firmicutes* / *Bacteroidetes* et l'abondance du genre *Blautia* dans les échantillons fécaux. De plus, l'administration d'orge à grains entiers a induit une augmentation des *Bifidobactéries* qui est considérée comme un indicateur positif de l'activité prébiotique [182].

6.2-Consommation des aliments fermentés :

La fermentation est un procédé de conservation des aliments traditionnel datant de plus de 6000 ans, par l'action de micro-organismes ou bactéries. Ce procédé bonifie également les aliments, qui voient leur valeur nutritionnelle augmentée grâce à la biosynthèse de vitamines, d'acides aminés essentiels et de protéines. Après fermentation, la disponibilité des nutriments est accrue, la digestibilité des protéines et des fibres est favorisée et l'assimilation des micronutriments boostée. Ce sont ces aliments fermentés qui fournissent le plus de probiotiques sous forme bio disponible, c'est-à-dire directement assimilable par le corps humain [183].

Les avantages pour la santé des aliments fermentés attirent de plus en plus l'attention. Les micro-organismes contenus dans de nombreux aliments fermentés courants peuvent servir d'éléments essentiels pour générer des nutriments et des bioactifs dotés de fonctionnalités nutritionnelles et sanitaires spécifiques. Par exemple, les produits laitiers fermentés représentent une catégorie d'aliments fermentés haut de gamme. Ils gagnent en popularité en raison de leur contenu élevé en acide lactique, en galactose, en acides aminés libres, en acides gras et en vitamines. Ils sont dotés également de propriétés favorables telles que les effets anti-inflammatoires, anti-stress (ex : lait fermenté contenant *L.casei shirota* a montré son efficacité dans la prévention de stress chez des personnes saines exposées aux situations stressantes), amélioration de la mémoire [184], effets neuroprotecteurs et améliorant la cognition (plusieurs études suggèrent que la consommation de produits laitiers fermentés empêchent le déclin cognitif chez les sujets âgés ; ex lait fermenté avec *Penicillium candidum* a eu des effets préventifs sur l'Alzheimer en réduisant l'accumulation d'amyloïde β , l'inflammation hippocampique et l'amélioration des facteurs neurotrophiques hippocampiques. Ceci est dû à sa teneur en oléamide qui a été synthétisé à partir de l'acide oléique, et a été identifié comme un nouveau composant à double activité qui a amélioré la phagocytose microgliale $A\beta$ et l'activité anti-inflammatoire vers la stimulation du LPS in vitro et in vivo [185].

Les produits laitiers fermentés (tels que le yogourt, le dahi, le shrikhand, le lait au beurre bulgare, le lait acidophilus, le kéfir, le koumiss et le fromage) sont couramment fabriqués dans le monde entier, en particulier à l'aide de LAB. Les fromages et les yaourts sont des véhicules bien connus pour les micro-organismes bénéfiques pour la santé, y compris les psychobiotiques, offrant des avantages en termes de valeur nutritionnelle et de bienfaits pour la santé par rapport

aux laits non fermentés. Le fromage est une riche source de nutriments essentiels, notamment des protéines, des lipides, des vitamines et des minéraux qui ont des effets bénéfiques sur la santé humaine, par exemplele camembert est facile à ingérer en toute sécurité comme repas quotidien, sa consommation pourrait représenter une stratégie préventive contre la démence. Le kéfir est une boisson alcoolisée légèrement mousseuse autoflorante à base de lait d'animaux (par exemple chèvre, vache et chameau) ou de plantes (par exemple soja, riz et noix de coco), offrant des propriétés sensorielles et nutritionnelles uniques [184].

Le yogourt, en tant qu'aliment fermenté riche en nutriments, contient des cultures bactériennes et divers macro / micro-nutriments et métabolites bioactifs dérivés de la fermentation, donc, présente des avantages pour la santé au-delà de sa matière première initiale contre des problèmes de santé tels que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et les maladies psychiques. Il est riche en *Lacto* et *Bifido* et son utilisation comme psychobiotique pendant 4 semaines est fortement conseillé pour avoir l'effet psychique souhaité. Mêmes les personnes souffrant d'une intolérance au lactose peuvent le consommer sans problèmes car les bactéries lactiques du yagourt digèrent le lactose au niveau intestinal et améliorent la digestion des personnes qui le digèrent mal. Il est préférable de consommer un yagourt nature sans sucre ajouté car les sucres annulent à peu près son bénéfice psychobiotique. En outre, la vitamine D améliore l'effet psychobiotique des microbes actifs dans le yagourt. Donc, il est essentiel de s'assurer de sa présence dans la composition bien que la plupart des produits laitiers soient enrichis en vitamine D qui est considéré avec son métabolite calcitriol pourraient protecteur de notre cerveau contre l'épuisement de la dopamine et de la sérotonine, contribuant ainsi à la santé du cerveau. Un autre point essentiel à retenir est que la présence des matières grasses dans la formulation de yagourt est essentielle car leur suppression implique une concentration en sucre de lait avec un changement des proportions relatives des bactéries *Lacto* et des sucres qu'ils aiment manger ce qui rend le produit moins efficace comme psychobiotique. Dans une étude espagnole ; seul le yagourt entier en graisse et non faible en matière grasse a réduit le risque de dépression [57].

Chaque culture a ses propres produits fermentés qui ont toutes des probiotiques, parfois des psychobiotiques. Les produits fermentés à base de soja ont une valeur nutritive élevée associés à leurs quantités importantes d'acides aminés et d'acides gras. Divers matériaux de soja sont

soumis à une fermentation avec une levure, des bactéries, des moisissures ou leurs combinaisons pour donner des produits de soja fermentés tels que le soja ou la sauce tamari, le miso, le tempeh et le natto qui servent d'excellents psychobiotiques [57].

Les légumes fermentés tels que le kimchi, la choucroute, les carottes, les choux-fleurs, les tomates, les olives, les pois verts et les poivrons sont des aliments traditionnels fabriqués à la maison ou produits industriellement. Les produits Kimchi ont un effet probiotique, psychobiotique, antioxydant, anti-âge, anti-inflammatoire, antibactérien, anti-obésité et anti-cancer.

Le vin, le cidre et le vinaigre sont des boissons aux fruits fermentées obtenues par fermentation de raisin, pomme et / ou ananas avec une combinaison de micro-organismes impliquant des levures et des bactéries, la viande (peperoni, salami) et les fruits de mer fermentés confèrent multiples effets psychologiques positifs. Le ginseng fermenté a été développé pour améliorer la fonction de la mémoire comportementale en inversant les troubles de la mémoire et en réduisant l'accumulation de β -amyloïde chez les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les olives fermentées sont commercialisées comme aliments probiotiques, car elles peuvent fournir de nombreux nutriments vitaux et substances bioactives telles que les composés phénoliques qui favorisent les performances du corps humain tout en améliorant la protection des humains contre un certain nombre de maladies. En gros, La fermentation est une technique intéressante qui peut enrichir les nutriments et les bioactifs (par exemple les acides aminés et le GABA), augmenter la digestibilité et la valeur nutritionnelle des aliments et éliminer les substances indésirables sans détériorer la qualité des aliments [184].

6.3-Suivre les règles de la pyramide des psychobiotiques :

Une variante du modèle de la pyramide du Guide alimentaire utilisée par le département américain de l'agriculture pour représenter une alimentation équilibrée a été réalisé, il s'agit de la pyramide psychobiotique qui indique comment obtenir les bonnes proportions de nourriture de bonne humeur, y compris les probiotiques. Les plus grands contributeurs psychobiotiques présent dans l'alimentation sont les aliments riches en fibres, les fruits et les légumes qui doivent être consommés quotidiennement pour une bonne santé intestinale et mentale, suivis par les aliments fermentés et ceux riches en acides gras oméga 3 qui doivent être consommés

souvent. Les volailles et les œufs doivent être consommés avec une fréquence de 2 à 5 fois par semaine, et finalement les sucreries et la viande rouge qui doivent être consommés maximum 1 fois par semaine. L'ajustement du menu et l'inclusion des suppléments psychobiotiques dans la routine quotidienne sont deux étapes essentielles vers la santé intestinale et, avec elle, une meilleure humeur. Les résultats de ce rééquilibrage alimentaire prennent du temps car le microbiote change constamment, mais la population dans son ensemble évolue et les changements d'humeur qui peuvent les accompagner prennent du temps. De nombreuses variables sont impliquées dans l'équilibre psychobiotique, notamment l'alimentation, l'exercice, la génétique, l'immunité et les hormones. C'est un système extrêmement complexe, et son succès dépendra du maintien de tous ces facteurs en pleine forme.

Une chose est également nécessaire est l'arrêt la consommation de la mauvaise alimentation : la viande transformée (hot-dogs, saucisse), aux grains raffinés (pain blanc, gâteau, crêpes, biscuits), aux bonbons (cola, jus de fruit sucré, crème glacée, barres chocolatées, sucettes glacées, confiture) et aux collations salées (choux au fromage, chips de pommes de terre). En d'autres termes, les aliments fréquents dans le régime américain car il affecte l'humeur et le microbiote. Des études ont montré que les aliments contenant du sucre ajouté peuvent provoquer une dépression, peut-être en stimulant les bactéries pathogènes. Il a été démontré que les prébiotiques modèrent cet effet. Une grande étude norvégienne auprès de 23 000 femmes et leurs enfants a révélé qu'un régime de mauvaise alimentation prédit la dépression et l'anxiété chez les enfants. Ce n'était pas seulement le régime alimentaire des enfants ; les enfants nés de mères qui suivaient un régime américain pendant leur grossesse avaient plus de problèmes psychologiques. Une autre étude norvégienne de 5 700 personnes a montré un lien direct entre une mauvaise alimentation et la dépression et l'anxiété. Ce sont de grandes études importantes qui sont difficiles à ignorer [57].

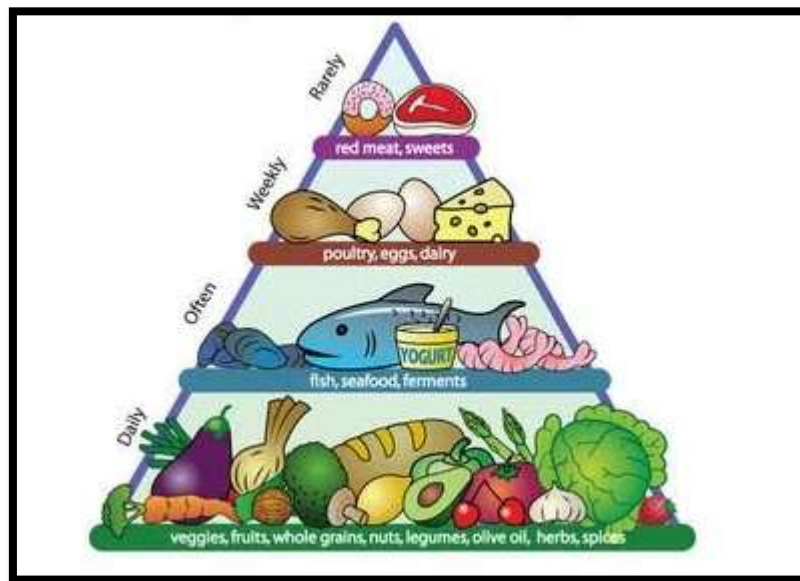


Figure 15: Pyramide psychobiotique [196]

Le régime hypercalorique occidentalisé riche en graisses et faibles en fibres actuellement répandu n'est pas suffisamment riche en nutriments précieux, il peut induire une inflammation et un stress oxydatif. Il altère le microbiote gastro-intestinal, diminuant le nombre de micro-organismes dégradant les fibres et augmentant la concentration de protéines animales et de décomposeurs lipidiques. Des études ont montré que ce type de régime augmente l'inflammation et la production des endotoxines responsables de diverses maladies car il perturbe l'axe intestin-cerveau provoquant une dégénérescence de l'hippocampe [179]. Un passage à un régime de style méditerranéen pendant 30 jours inverse ces changements toxiques [57].

L'analyse du microbiote dans un régime méditerranéen peut aider à identifier les souches bactériennes ayant une activité psychobiotique [69]. En effet, ce dernier a été associé à un risque réduit de dépression et a un faible potentiel inflammatoire. Récemment, le régime méditerranéen avec supplémentation en huile de poisson (900 mg / j d'acide docosahexaénoïque et 200 mg / jour d'acide eicosapentaénoïque) a montré une amélioration de la santé mentale et de la qualité des scores de vie chez les sujets souffrant de dépression [179].

Cerégime a été lié à un risque réduit de dépression, probablement en modifiant les mécanismes pro-inflammatoires. Le risque de développer une dépression a été lié à des régimes à fort potentiel inflammatoire, c'est-à-dire des aliments à haute densité énergétique, riches en graisses et en sucre, en grains raffinés et en alcool. Le potentiel inflammatoire d'un régime peut être mesuré à l'aide d'un indice alimentaire, par exemple L'indice inflammatoire alimentaire, qui classe le régime alimentaire d'un individu sur un continuum allant du maximum anti-inflammatoire au maximum inflammatoire. Le modèle de régime méditerranéen a un faible potentiel inflammatoire [180].

6.4-Minimiser la consommation de sucre :

La consommation de sucre est corrélée également à une forte manifestation de dépression car elle altérerait les niveaux d'endorphine et le stress oxydatif. Le stress incite les gens à consommer plus de sucre, et plusieurs bactéries pathogènes ont une préférence accrue à lui. Une utilisation de sucre à long terme peut rendre la personne malade, enflammée et déprimée [179]. Le fructose peut augmenter les toxines bactériennes circulatoires et entraîner des dommages au niveau du cerveau. Le sucre peut affecter également les capacités d'apprentissage et de mémoire. Une étude a montré qu'après 6 semaines de consommation d'une solution de fructose, un peu comme le soda, les rats ont oublié comment sortir d'un labyrinthe. La résistance à l'insuline d'un régime riche en sucre peut endommager les communications entre les cellules cérébrales impliquées dans l'apprentissage et la formation de la mémoire [186].

Heureusement, il existe des substituts de sucre qui peuvent être bon à consommer. Le vrai sirop d'érable contient des fibres sous forme d'oligosaccharides, ce qui suggère qu'il peut s'agir d'un prébiotique. Le miel contient également des oligosaccharides et peut en outre être utilisé comme prébiotique, il a démontré son efficacité dans la diminution de l'anxiété et l'amélioration de la mémoire [57].

6.5-Obtenir beaucoup d'oméga 3 :

Bien que les huiles soient des graisses et que ces derniers puissent être inflammatoires, différents types de graisses ont des effets différents sur le microbiote ainsi que sur la santé. Les

graisses saturées trouvés dans le beurre ou la graisse de viande sont celles qui provoquent une inflammation et une détresse intestinale. Par contre, les huiles polyinsaturées oméga 3 comme l'huile d'olive ou de noix et les huiles naturellement présentes dans le poisson sont des atténuateurs d'inflammation et des stimulants de biodiversité microbienne en augmentant le nombre d'espèces de *Bifido*. Ces huiles sont également essentielles pour créer de nouveaux nerfs et synapses, ce qui peut améliorer la cognition et la mémoire. Ils inversent l'impact du stress au début de la vie sur le microbiote intestinal. Une supplémentation en oméga 3 chez des rats subissant un stress de séparation maternelle a inversé leur comportement anxieux et a réduit le niveau du cortisol [187].

6.6-Limiter sa consommation d'alcool :

L'alcool supprime les psychobiotiques, il s'agit d'un déprimeur du SNC. Une étude a été menée chez des souris exposées à des vapeurs d'alcool afin de mesurer par la suite son impact sur le microbiote intestinal. Après 4 semaines, une analyse de leur matières fécales a été réalisée et a montré que la diversité microbienne était notablement diminuée et les niveaux de pathogènes augmentés [188].

6.7-Consommer plein d'antioxydants :

Il a été démontré que certains aliments antioxydants comme le café, le cacao, le thé vert, le curcuma, les fraises et les myrtilles réduisent les risques de dépression et de déclin cognitif. Les baies sont riches en flavonoïdes, en particulier les anthocyanidines, et améliorent la cognition dans multiples études expérimentales. Leur ajout dans l'alimentation peut retarder le déclin mental de deux ans et demi ou plus [189]. En effet, les anthocyanes sont largement métabolisés par les bactéries intestinales et ces composés peuvent prédominer pendant plusieurs jours dans l'organisme compte tenu de la recirculation entérohépatique. Parallèlement, ils sont utilisés par ces micro-organismes, et il a été démontré que les anthocyanes stimulent sélectivement la croissance de certains groupes bactériens. Ils augmentaient de manière significative la croissance de *Lactobacillus-Enterococcus* spp et *Bifidobacterium* spp. Également, les

anthocyanes modifient le métabolisme du tryptophane hôte, générant des métabolites responsables du contrôle de l'inflammation du SNC [190].

Il a été démontré que les épices au curry, en particulier le curcuma améliorent la fonction cognitive et le score MMSE [191]. Les antioxydants peuvent augmenter les niveaux d'espèces saines de *Bifido* et de *Lacto*, renforçant généralement la santé intestinale et améliorant en particulier les résultats chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin [192].

En outre, la majorité des études épidémiologiques humaines suggèrent que la consommation régulière de caféine au cours d'une vie réduit le risque de développer la MA. La caféine semble être particulièrement bénéfique avant l'apparition de la maladie, c'est-à-dire avant la phase pré-morbide [177].

Elle est connue pour avoir des effets antagonistes compétitifs de l'activation excessive de l'adénosine A2AR, qui peuvent atténuer les dommages causés par l'A β . Une étude a démontré que l'administration de caféine aiguë ou à long terme réduisait les niveaux d'A β cérébraux chez les souris transgéniques MA et restaurait la mémoire et la pathologie inversée chez les souris atteintes de MA qui avaient une charge A β préexistante [193].

6.8-Eviter les émulsifiants :

Deux émulsifiants d'importance commerciale, la carboxyméthylcellulose (CMC) et polysorbate 80 (P80) affectent l'épaisseur du mucus intestinal et la diversité du microbiote ce qui peut conduire à une fuite intestinale par l'intermédiaire d'ouverture des jonctions serrées, ce qui causera une inflammation. L'une des grandes utilisations de ces émulsifiants est dans les aliments sans gluten ou ils sont utilisés pour compenser le manque de la molécule du gluten gluant. Donc les personnes atteintes de maladie coeliaque sont les plus exposés à ces problèmes intestinaux [194].

6.9-Minimiser l'usage des inhibiteurs de pompes (IPP) à protons et les anti-H2 :

Les IPP et les anti-H2 utilisés pour soulager les brûlures de l'estomac et le reflux gastro-oesophagien ne doivent pas être consommés à long terme car des études ont montré qu'ils sont liés à une petite prolifération bactérienne intestinale [190], une cause possible de SII qui peut entraîner une dépression. Fait intéressant, les personnes souffrant de dépression ou d'anxiété en plus de leurs problèmes GI, obtiennent moins de soulagement des IPP que les personnes sans dépression, ce qui suggère que la dysbiose préexistante peut atténuer les effets des IPP [195].

6.10-Pratiquer des exercices pour le bien des psychobiotiques et perdre du poids :

La pratique du sport est un élément essentiel du régime psychobiotique car il contribue à tous les aspects de la santé physique et mentale. En effet, lors de l'entraînement on assiste à une contraction des muscles, qui à leur tour libèrent des produits chimiques anti-inflammatoires qui déclenchent le système immunitaire et améliorent rapidement l'humeur [57].

En relation, l'activité physique a été un domaine d'intérêt croissant pour la recherche sur le microbiome intestinal et semble promouvoir un microbiote associé à la santé. Dans le contexte des athlètes, la littérature actuelle suggère que leur microbiote présente plusieurs différences clés par rapport à d'autres populations, probablement motivées en partie par l'exercice et le régime alimentaire. En effet, plusieurs études observationnelles ont étudié la différence dans la composition du microbiote intestinal entre ceux qui sont très actifs physiquement (y compris les athlètes) et une gamme d'autres populations. Les résultats rapportés comprennent qu'une plus grande abondance d'espèces bactériennes favorables à la santé, une diversité accrue du microbiome et une augmentation relative plus importante des voies métaboliques (par exemple, la biosynthèse des acides aminés et des antibiotiques et le métabolisme des glucides) et des métabolites (par exemple, les AGCC produits par des microbes ; acétate, propionate et butyrate) sont associés à une meilleure forme physique. Également, une augmentation du rapport *Bacteroidetes-Firmicutes*, une stimulation de la prolifération des bactéries qui peuvent moduler

l'immunité muqueuse, améliorer les fonctions de barrière et stimuler les bactéries capables de produire des substances qui protègent contre les troubles gastro-intestinaux a été observé [196].

6.11- Effet du jeune intermittent sur les psychobiotiques :

Le jeune intermittent et la restriction calorique augmentent les niveaux d'espèces *Lacto* aux propriétés psychobiotiques [197]. La recherche scientifique, principalement sur des modèles animaux, révèle que le jeûne intermittent peut restaurer la diversité des microbes dans l'intestin, augmenter la tolérance contre les «mauvais» microbes intestinaux et restaurer l'intégrité de l'épithélium intestinal. Cependant, des jeûnes prolongés de l'ordre de quelques jours à quelques semaines peuvent avoir des effets imprévus sur la diversité des microbes intestinaux. D'autres études sur des modèles de souris ont montré que le jeûne intermittent protège l'intestin contre les impacts négatifs du stress, notamment l'inflammation [198].

• 7-Réglementation des psychobiotiques :

Faut-il établir une réglementation spécifique pour cette classe de probiotiques ? Cette question est pertinente car plusieurs études ont rapporté des effets positifs après administration de psychobiotiques sur des modèles animaux, principalement des souris ou des rats sans germes ou logés de façon conventionnelle. Moins d'études, qui sont souvent des essais pilotes précliniques, ont été menées sur des sujets humains. Le premier défi est d'affiner ou de changer la seule définition disponible des probiotiques qui influencent la fonction cérébrale. Dinan et al. ont proposé que le terme psychobiotique signifie «un organisme vivant qui, lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, produit un bénéfice pour la santé chez les patients souffrant de maladie psychiatrique». On note que cette définition correspond à la définition d'un médicament ; la référence aux patients et à la maladie exclut clairement la possibilité de catégoriser un psychobiotique comme aliment. De plus, Dinan et al. ont expliqué que le bénéfice pour la santé observé est lié à des actions spécifiques à la souche, telles que la production de substances neuroactives comme la GABA et la sérotonine. Cet exemple illustre un effet probiotique «rare», ce qui signifie qu'il est lié à la souche et n'est pas répandu dans

toutes les souches d'une espèce. L'allégation d'un tel effet nécessite des essais approfondis chez l'homme pour être étayée.

Les lignes directrices FAO (Food and Agriculture Organisation) / OMS (Organisation Mondiale de Santé) et les lignes directrices de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) recommandent l'identification des bactéries aux niveaux des espèces et des souches pour plusieurs raisons, notamment la sécurité, mais principalement parce qu'il est important «de lier une souche à un effet spécifique sur la santé et pour permettre une surveillance précise et des études épidémiologiques ». Cet aspect important, reconnu pour les probiotiques d'origine alimentaire, est une condition nécessaire pour les psychobiotiques. Par exemple, l'évaluation des souches sécrétant le GABA a rapporté qu'une seule souche de *Lactobacillus* et quatre souches de *Bifidobacterium* produisaient du GABA sur 91 souches testées. Cette analyse a été réalisée à l'aide d'un test in vitro ; lorsque ces souches ont été évaluées en plus dans un milieu de fermentation fécale, seul *L. brevis* a produit du GABA à des niveaux élevés. Les auteurs ont conclu que cette propriété physiologique pouvait être exprimée in vivo et peut-être définie comme «liée à la souche et rarement présente dans les *lactobacilles* et les *bifidobactéries*». Il semble donc clair que les psychobiotiques doivent être traités comme des produits pharmaceutiques et soumis à la législation pharmaceutique. Néanmoins, certaines études indiquent que les bactéries psychobiotiques jouent un rôle dans l'axe intestin – cerveau chez les personnes en bonne santé, ce qui suggère que les «probiotiques alimentaires» peuvent être exploités pour la gestion de l'axe intestin – cerveau. Dans ce cas, multiples études cliniques sur l'homme doivent être envisagées, bien que plusieurs études aient signalé des effets positifs après l'administration de psychobiotiques dans des modèles animaux, les données animales ne peuvent souvent pas être traduites chez l'homme car elles ne reflètent pas avec précision la physiologie et l'environnement des populations humaines. Les organismes de réglementation exigent des preuves obtenues chez l'homme [77].

• 8- Le futur des psychobiotiques :

Les psychobiotiques peuvent révolutionner les soins de santé. La recherche d'aujourd'hui révèle que les microbes intestinaux exercent un contrôle incroyable sur l'état mental, ils peuvent transformer l'humeur et même aider à développer un système immunitaire robuste pour

combattre les maladies qui affligent le monde moderne. Les données sont largement enthousiastes dans ce domaine, et l'espoir qu'ils pourraient être utilisés aussi facilement que l'utilisation des antipsychotiques mais avec moins d'effets indésirables est souhaitable mais il reste encore beaucoup à venir [57].

Certains suggèrent qu'il vaut la peine d'envisager une définition plus large des psychobiotiques qui ne doit pas se limiter aux probiotiques et prébiotiques. En effet, toute substance qui exerce un effet psychologique médié par le microbiome est potentiellement un psychobiotique, ou possède au moins des propriétés psychobiotiques.

D'autres questions essentielles doivent avoir une réponse adéquate dans les années à venir afin de remplir les lacunes présentes dans le développement des psychobiotiques [104]:

- La longévité des effets des psychobiotiques : pour cela des études des effets de leur administration à long terme (plusieurs mois) doivent être réalisées, suivi d'une analyse d'échantillons fécaux pour une estimation des concentrations des bactéries intestinales.
- L'effet des psychobiotiques selon l'âge : une comparaison systématique des réponses à un régime identique des psychobiotiques réalisé chez des sujets jeunes et vieux doit être accomplie compte tenu de l'intégrité homéostatique altérée du microbiote chez la population âgée. En outre, la même comparaison doit être faite entre les personnes âgées en bonne santé et ceux qui souffrent de diverses maladies.
- L'existence d'une dose-sensible pour les psychobiotiques : des expériences dans lesquelles les psychobiotiques sont administrés à des concentrations variables doivent être effectuées, suivi d'une comparaison des résultats dans chaque groupe le long des mêmes mesures.
- Le délai d'apparition des effets psychobiotique après la première administration : Il existe des preuves initiales de taux d'émergence différentiels pour divers effets psychobiotiques. Le glutamate a augmenté après 2 semaines de *L. rhamnosus* JB-1, mais GABA a augmenté après 4 semaines. Les recherches futures devraient examiner si la manipulation de la dose modifie l'émergence des effets.
- La capacité des psychobiotiques à entraîner des changements à long terme au niveau du SNC et cela par un suivi systématique des changements psychologiques, neuronaux et

systemiques à la fois au cours de l'ingestion du psychobiotique à long terme et même après l'arrêt du régime.

- Les facteurs qui modèrent les effets des psychobiotiques : réaliser plus d'études pour détecter les différences individuelles qui peuvent influencer les effets psychobiotiques comme le sexe, la génétique, l'âge et le régime alimentaire.
- L'étude des interactions médicamenteuses des psychobiotiques avec autre substance psychotrope ou tout type de médicaments.

En outre, les psychobiotiques personnalisés peuvent jouer un rôle à l'avenir. Beaucoup de chercheurs ont maintenant reconnu que, bien que des espèces bactériennes identiques colonisent l'intestin humain, la génétique, les expériences de vie et les expositions variables modifient la composition du microbiote intestinal. Cela peut affecter la présentation clinique de l'individu dans divers troubles affectifs ou liés au stress. Cela modifiera le psychobiotique le mieux prescrit requis pour répondre à l'anxiété ou à la dépression de l'individu. Actuellement, la priorité réside dans l'identification de psychobiotiques génériques bénéfiques pour de nombreux patients, avant que l'individualisation ne devienne une réalité. Afin de tirer le meilleur parti des psychobiotiques potentiels et de développer de futures thérapies, continuer à évaluer la manière dont ils modifient le microbiote intestinal est de la plus haute importance. L'aptitude des psychobiotiques potentiels à agir dans les domaines décrits ici permettra aux chercheurs de cibler les essais sur les probiotiques, les formulations probiotiques, les prébiotiques ou les synbiotiques présentant une promesse préclinique et d'éviter de gaspiller du temps et des coûts précieux sur des candidats peu probables. Une approche ciblée et prédictive peut permettre le développement des psychobiotiques de manière atypique [69].



CONCLUSION



Depuis que le microbiote intestinal a été proposé pour la première fois pour influencer la santé humaine, notre compréhension de son impact sur les différentes fonctions fondamentales de notre organisme s'est considérablement accrue. Son implication au maintien de l'axe microbiote-intestin-cerveau a permis de générer différents outils permettant une meilleure gestion des troubles associés avec sa dérégulation. En effet, sur la base des données disponibles, en grande partie préclinique, les psychobiotiques offrent le potentiel d'une thérapie innovante pour les patients souffrant de maladies psychiatriques telles que la dépression, l'autisme, l'Alzheimer et le Parkinson. Cependant, multiples essais cliniques sont nécessaires à l'avenir afin de permettre l'utilisation humaine en toute sécurité de cette stratégie thérapeutique créant une révolution dans la science de neuropsychiatrie en ayant la capacité de remplacer les antipsychotiques.



RÉSUMÉS



RESUME

Titre : Psychobiotiques : futurs psychotropes

Auteur : SHYTRY OUMAIMA

Directeur de thèse : Professeur SEKHSOKH YASSINE

Mots-clés : axe intestin-cerveau - maladies neurodégénératives - microbiote intestinal – prébiotiques – probiotiques – psychobiotiques.

L'axe cerveau-intestin-microbiote est de plus en plus considéré comme un nouveau paradigme en neurosciences avec la capacité de générer des thérapies innovantes pour les patients souffrant de maladies psychiatriques. Les psychobiotiques, définis comme des bactéries vivantes, qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités suffisantes, confèrent des avantages pour la santé mentale, sont de plus en plus intéressants, car les essais précliniques continuent de montrer des résultats prometteurs. En particulier dans les troubles liés au stress, à l'anxiété et à la dépression, les psychobiotiques ont le potentiel de proposer de nouvelles thérapies. La question de savoir quels microbes peuvent s'avérer les psychobiotiques les plus prometteurs pour fournir de telles thérapies au niveau clinique est d'une grande importance. Nous examinons ici les caractéristiques des psychobiotiques, dans une tentative de présenter un aperçu à partir duquel l'identification de nouveaux psychobiotiques potentiels peut être possible.

ABSTRACT

Title : Psychobiotics : future psychotropic drugs

Author: SHYTRY Oumaima

Director of the thesis: Professor SEKHSOKH YASSINE

Keywords: gut brain axis - intestinal microbiota - neurodegenerative disease - prebiotics – probiotics - psychobiotics.

The brain–gut–microbiota axis is increasingly viewed as a novel paradigm in neuroscience with the capacity to generate innovative therapies for patients with psychiatric illnesses. Psychobiotics, defined as live bacteria, which when ingested in adequate amounts, confer mental health benefits, are increasingly of interest, as preclinical trials continue to show promising results. Particularly in stress-related, anxiety and depressive disorders, there is potential for psychobiotics to deliver new therapies. The question of which microbes may prove to be the most promising psychobiotic in delivering such therapies at a clinical level is of great importance. Here we look at the characteristics of psychobiotics, in an attempt to present an outline from which the identification of potential new psychobiotics may be possible.

ملخص

العنوان: المضادات الحيوية النفسية

المؤلفة: أميمة السحترى

مدير الاطروحة: الأستاذ سخسوخ ياسين

الكلمات الاساسية: المضادات الحيوية النفسية- محور الدماغ والأمعاء والجراثيم- جراثيم الأمعاء – بروبويوتك- بريبويوتك- الأمراض العصبية.

يُنظر إلى محور الدماغ والأمعاء والجراثيم بشكل متزايد على أنه نموذج جديد في علم الأعصاب لديه القدرة على توليد علاجات مبتكرة للمرضى الذين يعانون من أمراض نفسية. تُعرف المضادات الحيوية النفسية، بأنها بكتيريا حية، والتي عند تناولها بكميات كافية تمنح فوائد الصحة العقلية، هذالأخيرةتحظى باهتمام متزايد، حيث تستمر التجارب قبل السريرية في إظهار نتائج واعدة. لا سيما في الاضطرابات المرتبطة بالتوتر والقلق والاكتئاب، هناك إمكانية للمضادات الحيوية لتقديم علاجات جديدة. إن التساؤل عن الميكروبات التي قد تكون أكثر العوامل الحيوية النفسية الواعدة في تقديم مثل هذه العلاجات على المستوى السريري له أهمية كبيرة. هنا نلقي نظرة على خصائص المضادات الحيوية النفسية، في محاولة لتقديم مخطط يمكن من خلاله تحديد المضادات الحيوية النفسية الجديدة المحتملة.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES ET
WEBOGRAPHIQUES

1. **Turrone, F., et al.**, Human gut microbiota and bifidobacteria: from composition to functionality. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2008. 94(1): p. 35-50.
2. **Blaser, M., et al.**, The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nat Rev Microbiol*, 2013. 11(3): p. 213-7.
3. **Doré, J. and G. Corthier**, Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2010. 34(4, Supplement 1): p. 7-16.
4. **Lagier, J.C., et al.**, Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*, 2015. 28(1): p. 208-36.
5. **Stanghellini, V., et al.**, Gut microbiota and related diseases: clinical features. *Intern Emerg Med*, 2010. 5 Suppl 1: p. S57-63.
6. **Sekirov I1, R.S., Antunes LC, Finlay BB.**, Gut microbiota in health and disease. 2010 Jul;.
7. **Qin, J., et al.**, A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010. 464(7285): p. 59-65.
8. **Rinke, C., et al.**, Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature*, 2013. 499(7459): p. 431-7.
9. **Kim, B.S., Y.S. Jeon, and J. Chun**, Current status and future promise of the human microbiome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2013. 16(2): p. 71-9.
10. **Paul B. Eckburg, E.M.B., Charles N. Bernstein, Elizabeth Purdom, Les Dethlefsen, Michael Sargent, Steven R. Gill, Karen E. Nelson, David A. Relman**, Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *SCIENCE*, 2005.
11. **Landman, C. and E. Quevrain**, [Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications]. *Rev Med Interne*, 2016. 37(6): p. 418-23.
12. **Coudeyras, S. and C. Forestier**, [Microbiota and probiotics: effects on human health]. *Can J Microbiol*, 2010. 56(8): p. 611-50.
13. **Gaboriau-Routhiau, V. and N. Cerf-Bensussan**, [Gut microbiota and development of the immune system]. *Med Sci (Paris)*, 2016. 32(11): p. 961-967.
14. **CDU-HGE.**, LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE, ed. E.E. Masson. 2014.
15. **Gaudier, E. and C. Hoebler**, Rôles physiologiques des mucines dans la barrière colique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2006. 30(8-9): p. 965-974.

16. **Schroeder, B.O., et al.**, Paneth cell alpha-defensin 6 (HD-6) is an antimicrobial peptide. *Mucosal Immunol*, 2015. 8(3): p. 661-71.
17. **McDermott, A.J. and G.B. Huffnagle**, The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*, 2014. 142(1): p. 24-31.
18. **Dr. Natasha Campbell-McBride MD**, Gut and Psychology Syndrome: Natural Treatment for Autism, Dyspraxia, A.D.D., Dyslexia, A.D.H.D., Depression, Schizophrenia. 2018.
19. **Srikanth, C.V. and B.A. McCormick**, Interactions of the intestinal epithelium with the pathogen and the indigenous microbiota: a three-way crosstalk. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2008. 2008: p. 626827.
20. **Mosoni, P.**, Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme. *Innovations Agronomiques*, 2014. 36: p. 83-96.
21. **Canani, R.B., et al.**, Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(12): p. 1519-28.
22. **ROBERFROID Marcel , C.V., DELZENNE Nathalie**, Aliments fonctionnels ed. T. Doc. 2008.
23. **Gérard, P.**, Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *OCL* 2012. 19(4): p. 223-227.
24. **BOURLIOUX, P.** COMPOSITION ET ROLES DE LA FLORE INTESTINALE. Available from: <http://institutdanone.org/objectif-nutrition/composition-et-roles-de-la-flore-intestinale-mieux-connaître-son-importance/dossier-composition-et-roles-de-la-flore-intestinale/>.
25. **Duboc, H., M. Dior, and B. Coffin**, [Irritable bowel syndrome: New pathophysiological hypotheses and practical issues]. *Rev Med Interne*, 2016. 37(8): p. 536-43.
26. **Kolopp-Sarda, M.-N.**, Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016. 2016(484): p. 39-47.
27. **CASSARD Anne-Marie, T.M.**, les microbiotes humains : des allies pour notre sante encyclopedie environnement. *Encyclopédie environnement*, 2019.
28. **Gaboriau-Routhiau, V., et al.**, The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity*, 2009. 31(4): p. 677-89.

29. **Biocodex**, Microbiote intestinal et défenses immunitaires. Microbiota Institute, Janvier 2019.
30. **Hathaway-Schrader, J.D., et al.**, Specific Commensal Bacterium Critically Regulates Gut Microbiota Osteoimmunomodulatory Actions During Normal Postpubertal Skeletal Growth and Maturation. *JBMR Plus*, 2020: p. e10338.
31. **Duerkop, B.A., S. Vaishnava, and L.V. Hooper**, Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity*, 2009. 31(3): p. 368-76.
32. **Macpherson, A.J. and T. Uhr**, Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*, 2004. 303(5664): p. 1662-5.
33. **L.Harris, A.J.M.a.N.**, Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2004.
34. **Sommer, F. and F. Backhed**, The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 2013. 11(4): p. 227-38.
35. **INRA**, Microbiote, la révolution intestinale. INRA science & impact, 2017.
36. **J. Doré , G.C.**, Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2010.
37. **Guarner, F.**, Quand la flore intestinale perd l'équilibre Gut Microbiota for health, 2016.
38. **Lamas, B., M.L. Richard, and H. Sokol**, [CARD9 is involved in the recovery of colitis by promoting the production of AhR ligands by the intestinal microbiota]. *Med Sci (Paris)*, 2016. 32(11): p. 933-936.
39. **Arrieta, M.C., et al.**, The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*, 2014. 5: p. 427.
40. **Jean-Claude Rambaud, J.-P.B., Gérard Corthier, Bernard Flourié**, Flore microbienne intestinale ed. J.L. EUROTEXT. 2004.
41. **Hallab, J.C., et al.**, Molecular characterization of bacterial colonization in the preterm and term infant's intestine. *Indian J Pediatr*, 2013. 80(1): p. 1-5.
42. **Presse, A.S.** A la découverte des cellules du lait maternel. . 2013; Available from: www.sciencepresse.qc.ca/

43. **Pekmez, C.T., L.O. Dragsted, and L.K. Brahe**, Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition - The role of short chain fatty acids. Clin Nutr, 2019. 38(2): p. 615-630.
44. **Bonnemaison, E., et al.**, Comparison of fecal flora following administration of two antibiotic protocols for suspected maternofetal infection. Biol Neonate, 2003. 84(4): p. 304-10.
45. **Patient, L.Q.d.** Ne sous-estimez plus l'axe microbiote-intestin-cerveau ! 2019; Available from: <https://le-quotidien-du-patient.fr/article/demain/recherche/etudes-et-experimentations/2019/02/22/axe-microbiote-intestin-cerveau/>.
46. **Huffnagle, G.B.**, The Microbiota and Allergies/Asthma. PLoS Pathogens, 2010. 6(5).
47. **Yatsunenko, T., et al.**, Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature, 2012. 486(7402): p. 222-7.
48. **Salis, L.** Les causes et conséquences de la dysbiose intestinale. Nutrition Energétique 2019; Available from: <https://nutritionenergetique.com/la-dysbiose-intestinale-causes-et-consequences/>.
49. **Zhang, C., et al.**, Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. ISME J, 2010. 4(2): p. 232-41.
50. **Claesson, M.J., et al.**, Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. Nature, 2012. 488(7410): p. 178-84.
51. **Hoppenot, D.I.** L'évolution du microbiote intestinal au cours du vieillissement. nov 2016; Available from: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/09/05/levolution-du-microbiote-intestinal-au-cours-du-vieillissement_249071.
52. **Romano-Bertrand, S., et al.**, Impact de l'environnement sur les microbiotes : focus sur l'hospitalisation et les microbiotes cutanés et chirurgicaux. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. 2015(469): p. 75-82.
53. **Fond, G., et al.**, [The potential role of microbiota in major psychiatric disorders: Mechanisms, preclinical data, gastro-intestinal comorbidities and therapeutic options]. Presse Med, 2016. 45(1): p. 7-19.
54. **Martínez-Medina, M., Xavier Aldeguer, Ferran Gonzalez-Huix, Doroteo Acero, et Jesús L. García-Gil**, Abnormal Microbiota Composition in the Ileocolonic Mucosa of Crohn's Disease Patients as Revealed by Polymerase Chain Reaction/Denaturing Gradient Gel Electrophoresis. Inflammatory Bowel Diseases, 2006. 12.

55. **Shen, Z.H., et al.**, Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*, 2018. 24(1): p. 5-14.
56. **Gasbarrini, G., F. Bonvicini, and A. Gramenzi**, Probiotics History. *J Clin Gastroenterol*, 2016. 50 Suppl 2, Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015: p. S116-S119.
57. **Scott C. Anderson , J.F.C., Ted Dinan** The Psychobiotic Revolution: Mood, Food, and the New Science of the Gut-Brain Connection 2017.
58. **Bested, A.C., A.C. Logan, and E.M. Selhub**, Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I - autointoxication revisited. *Gut Pathog*, 2013. 5(1): p. 5.
59. **O.P., C.B.**, Lectures on autointoxication in disease. 1987.
60. **Regis, E.a.C.-L., F. A. ,** Auto-intoxication in mental disease. *Medical Week*, 1893.
61. **JGP, P.**, The Treatment of Melancholia by the *Lactic Acid Bacillus*. *Journal Mental Science*, 1910: p. 422-430.
62. **Lavenstein, H.**, Fear of Food: A History of Why We Worry about What We Eat. The University of Chicago Press ed, ed. T.U.o.C. Press. 2012.
63. **Cheplin HA, R.L.**, Studies on the transformation of the intestinal flora, with special reference to the implantation of *Bacillus acidophilus*, II. Feeding experiments on man. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1920: p. 704–705.
64. **LH:, J.**, Commercial *Bacillus acidophilus* and *Bacillus bulgaricus* cultures and preparations. . *JAMA*, 1927. 89: p. 89-92.
65. **Dinan, T.G. and E.M. Quigley**, Probiotics in the treatment of depression: science or science fiction? *Aust N Z J Psychiatry*, 2011. 45(12): p. 1023-5.
66. **Dinan, T.G., C. Stanton, and J.F. Cryan**, Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*, 2013. 74(10): p. 720-6.
67. **Skonieczna-Zydecka, K., et al.**, Microbiome-The Missing Link in the Gut-Brain Axis: Focus on Its Role in Gastrointestinal and Mental Health. *J Clin Med*, 2018. 7(12).

68. **Oleskin, A.V. and B.A. Shenderov**, Probiotics and Psychobiotics: the Role of Microbial Neurochemicals. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019. 11(4): p. 1071-1085.
69. **Aisling Bambury, K.S., John F Cryan, Timothy G Dinan**, Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. *British Journal of Pharmacology*, 2018.
70. **Caitríona Long-Smith, K.J.O.R., Gerard Clarke, Catherine Stanton, Timothy G.Dinan, and John F.Cryan**, Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2019.
71. **Abhari, K. and H. Hosseini**, Psychobiotics: Next Generation Treatment for Mental Disorders. *Journal of Clinical Nutrition & Dietetics*, 2018. 04(01).
72. **Wall, R., et al.**, Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*, 2014. 817: p. 221-39.
73. **Langley, J.N.**, The Autonomic Nervous System, Part 1, ed. W.C. Heffer. 1921.
74. **Furness, J.B.**, The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012. 9(5): p. 286-94.
75. **Vergnolle, N. and C. Cirillo**, Neurons and Glia in the Enteric Nervous System and Epithelial Barrier Function. *Physiology (Bethesda)*, 2018. 33(4): p. 269-280.
76. **A. Abysique, V.V., B. Félix, M. Bouvier.**, Physiologie de la sensorimotricité colique et anorectale. . *EMC – Gastro-entérologie*, 2014. 9(4): p. 1-11.
77. **Niall Hyland , C.S.**, The Gut Brain Axis Dietary Probiotic and Prebiotic Interventions on the Microbiota. 2016.
78. **Rosa Serio, M.G.Z., Mariangela Mastropaolo** The enteric nervous system: New developments and emerging concepts. *Malta Medical Journal*, 2011. 23.
79. **Furness, J.B., et al.**, Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. *Prog Neurobiol*, 2004. 72(2): p. 143-64.
80. **Roman, S. and F. Mion**, Données fondamentales sur la physiologie de la motricité digestive. *EMC - Gastro-entérologie*, 2009. 4(4): p. 1-8.
81. **Bauer, K.C., K.E. Huus, and B.B. Finlay**, Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cell Microbiol*, 2016. 18(5): p. 632-44.

82. **Tang, A.T., et al.**, Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature*, 2017. 545(7654): p. 305-310.
83. **Cryan, J.F. and T.G. Dinan**, Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2012. 13(10): p. 701-12.
84. **Bonaz, B. and S. Pellissier**, Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal ! *Pratique Neurologique - FMC*, 2013. 4(4): p. 240-257.
85. **Konturek, S.J., Konturek, J. W., Pawlik, T. & Brzozowski, T.**, Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2004. 55(137-154): p. 137-154.
86. **Senova, S., et al.**, Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression. *Presse Med*, 2019. 48(12): p. 1507-1519.
87. **Bonaz, B.**, [Brain-gut interactions]. *Rev Med Interne*, 2010. 31(8): p. 581-5.
88. **Svensson, E., et al.**, Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2015. 78(4): p. 522-9.
89. **Tungland, B.**, Gut Microbiota in Brain Development and Disorders of the CNS: Therapeutic Strategies Involving Dietary Modification, Pro- and Prebiotic Intervention, and Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Therapy. 2018. 517-594.
90. **Javier A. Bravo, P.F., Marianne V. Chew, Emily Escaravage, Hélène M. Savignac, Timothy G. Dinan, John Bienenstock, and John F. Cryana,** Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2011 Aug 29. 108(38).
91. **Misra, S. and D. Mohanty**, Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019. 59(8): p. 1230-1236.
92. **Sherwin, E., et al.**, May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs*, 2016. 30(11): p. 1019-1041.
93. **Waldecker, M., et al.**, Inhibition of histone-deacetylase activity by short-chain fatty acids and some polyphenol metabolites formed in the colon. *J Nutr Biochem*, 2008. 19(9): p. 587-93.
94. **O'Mahony, S.M., et al.**, Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*, 2015. 277: p. 32-48.

95. **Yasunari Asano, T.H., Ryo Nishino, Yuji Aiba, Tae Kimura, Kazufumi Yoshihara, Yasuhiro Koga, and Nobuyuki Sudo,** 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:G1288-G1295, 2012.
96. **Dantzer, R., et al.,** From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2008. 9(1): p. 46-56.
97. **Fung, T.C.,** The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis*, 2020. 136: p. 104714.
98. **Tracey, K.J.,** The inflammatory reflex. insight review articles, 2002.
99. **Cryan, J.F. and S.M. O'Mahony,** The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*, 2011. 23(3): p. 187-92.
100. **Sudo, N., et al.,** Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 2004. 558(Pt 1): p. 263-75.
101. **Yong, S.J., et al.,** Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front Neurosci*, 2019. 13: p. 1361.
102. **Quigley, E.M.M.,** The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology 2017. 139-141.
103. **Quigley, E.M.M.,** *Bifidobacterium longum* spp. *infantis*. 2017. 143-144.
104. **Sarkar, A., et al.,** Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*, 2016. 39(11): p. 763-781.
105. **Foster, J.A. and K.A. McVey Neufeld,** Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*, 2013. 36(5): p. 305-12.
106. **Bermudez-Humaran, L.G., et al.,** From Probiotics to Psychobiotics: Live Beneficial Bacteria Which Act on the Brain-Gut Axis. *Nutrients*, 2019. 11(4).
107. **Quigley, E.M.M.,** *Bifidobacterium breve*. 2017. 135-137.
108. **Savignac, H.M., et al.,** *Bifidobacteria* exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil*, 2014. 26(11): p. 1615-27.
109. **Quigley, E.M.M.,** *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis*. 2017: p. 127-130.

110. **Quigley, E.M.M.**, *Bifidobacterium bifidum*. 2017. 131-133.
111. **Scriven, M., et al.**, Neuropsychiatric Disorders: Influence of Gut Microbe to Brain Signalling. *Diseases*, 2018. 6(3).
112. **Neish, A.S.**, Probiotics of the Acidophilus Group: *Lactobacillus acidophilus*, *delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *johnsonii*. 2017: p. 71-78.
113. **Cheng, L.H., et al.**, Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal*, 2019. 27(3): p. 632-648.
114. **Luo, J., et al.**, Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci*, 2014. 57(3): p. 327-335.
115. **Evrensel, A., B. Onen Unsalver, and M.E. Ceylan**, Therapeutic Potential of the Microbiome in the Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *Med Sci (Basel)*, 2019. 7(2).
116. **Mu, Q., V.J. Tavella, and X.M. Luo**, Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol*, 2018. 9: p. 757.
117. **Hyo-Min Jang, K.-E.L., † and Dong-Hyun Kim**, The Preventive and Curative Effects of *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 on Immobilization Stress-Induced Anxiety/Depression and Colitis in Mice. *Nutrients.*, 2019.
118. **Jones, R.M.**, The Use of *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* in Clinical Trials for the Improvement of Human Health. 2017: p. 99-108.
119. **Liao, J.F., et al.**, *Lactobacillus plantarum* PS128 ameliorates 2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine-induced tic-like behaviors via its influences on the microbiota-gut-brain-axis. *Brain Res Bull*, 2019. 153: p. 59-73.
120. **Liu, Y.W., M.T. Liong, and Y.C. Tsai**, New perspectives of *Lactobacillus plantarum* as a probiotic: The gut-heart-brain axis. *J Microbiol*, 2018. 56(9): p. 601-613.
121. **Wang, T., et al.**, *Lactobacillus fermentum* NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Benef Microbes*, 2015. 6(5): p. 707-17.
122. **Savignac, H.M., et al.**, Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*, 2013. 63(8): p. 756-64.

123. **Foster, J.A.**, Targeting the Microbiome for Mental Health: Hype or Hope? *Biol Psychiatry*, 2017. 82(7): p. 456-457.
124. **Vazquez, E., et al.**, Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem*, 2015. 26(5): p. 455-65.
125. **Oliveros, E., et al.**, Oral supplementation of 2'-fucosyllactose during lactation improves memory and learning in rats. *J Nutr Biochem*, 2016. 31: p. 20-7.
126. **Tarr, A.J., et al.**, The prebiotics 3'Sialyllactose and 6'Sialyllactose diminish stressor-induced anxiety-like behavior and colonic microbiota alterations: Evidence for effects on the gut-brain axis. *Brain Behav Immun*, 2015. 50: p. 166-177.
127. **Jia, S., et al.**, Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive deficits in an amyloid-beta1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *Int J Biol Macromol*, 2016. 83: p. 416-25.
128. **J.F. Cryan, G.C.**, Gut Microbiome and Behavior. Vol. 131. 2016.
129. **Wei, C.L., et al.**, Antidepressant-like activities of live and heat-killed *Lactobacillus paracasei* PS23 in chronic corticosterone-treated mice and possible mechanisms. *Brain Res*, 2019. 1711: p. 202-213.
130. **Desbonnet, L., et al.**, Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 2010. 170(4): p. 1179-88.
131. **Tillisch, K., et al.**, Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013. 144(7): p. 1394-401, 1401 e1-4.
132. **Steenbergen, L., et al.**, A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*, 2015. 48: p. 258-64.
133. **Zhou, L. and J.A. Foster**, Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015. 11: p. 715-23.
134. **Yunes, R.A., et al.**, A Multi-strain Potential Probiotic Formulation of GABA-Producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with Antidepressant Effects. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019.
135. **Sashihara, T., et al.**, Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and alpha-lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2013. 38(12): p. 1228-35.

136. **Agusti, A., et al.,** *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 Ameliorates Neuroendocrine Alterations Associated with an Exaggerated Stress Response and Anhedonia in Obese Mice. *Mol Neurobiol*, 2018. 55(6): p. 5337-5352.
137. **Sun, J., et al.,** *Clostridium butyricum* Attenuates Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depressive-Like Behavior in Mice via the Gut-Brain Axis. *J Agric Food Chem*, 2018. 66(31): p. 8415-8421.
138. **Gualtieri, P., et al.,** Psychobiotics Regulate the Anxiety Symptoms in Carriers of Allele A of IL-1 β Gene: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Mediators of Inflammation*, 2020. 2020: p. 1-11.
139. **Tran, N., et al.,** The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *J Affect Disord*, 2019. 252: p. 271-277.
140. **Matthews, D.M. and S.M. Jenks,** Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes*, 2013. 96: p. 27-35.
141. **Liang, S., et al.,** Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 2015. 310: p. 561-77.
142. **Colica, C., et al.,** Evidences of a New Psychobiotic Formulation on Body Composition and Anxiety. *Mediators Inflamm*, 2017. 2017: p. 5650627.
143. **Hao, Z., et al.,** *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2019. 104: p. 132-142.
144. **Thompson, R.S., et al.,** Dietary Prebiotics and Bioactive Milk Fractions Improve NREM Sleep, Enhance REM Sleep Rebound and Attenuate the Stress-Induced Decrease in Diurnal Temperature and Gut Microbial Alpha Diversity. *Front Behav Neurosci*, 2016. 10: p. 240.
145. **Lin, A., et al.,** Hypnotic Effects of *Lactobacillus fermentum* PS150(TM) on Pentobarbital-Induced Sleep in Mice. *Nutrients*, 2019. 11(10).
146. **Yu, L., et al.,** Beneficial effect of GABA-rich fermented milk on insomnia involving regulation of gut microbiota. *Microbiol Res*, 2020. 233: p. 126409.
147. **Sayaka Higo-Yamamoto , S.Y., Koyomi Miyazaki , Yasukazu Nakakita , Hirotaka Kaneda , Yoshihiro Takata , Takeshi Nakamura , Katsutaka Oishi** Dietary Heat-Killed *Lactobacillus Brevis* SBC8803 Attenuates Chronic Sleep

Disorders Induced by Psychophysiological Stress in Mice J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2019: p. 164-170.

148. **Takada, M., et al.**, Beneficial effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota on academic stress-induced sleep disturbance in healthy adults: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*, 2017. 8(2): p. 153-162.
149. **MD, D.N.C.-M.**, Gut and Psychology Syndrome. 2004.
150. **Elaine Y. Hsiao¹, S.W.M., Janet Chow, Sarkis K. Mazmanian, and Paul H. Patterson**, Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *PNAS*, 2012. 109(31): p. 12776–12781.
151. **Hsiao, E.Y., et al.**, Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 2013. 155(7): p. 1451-63.
152. **Arnold, L.E., et al.**, Probiotics for Gastrointestinal Symptoms and Quality of Life in Autism: A Placebo-Controlled Pilot Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2019. 29(9): p. 659-669.
153. **Santocchi, E., et al.**, Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC Psychiatry*, 2016. 16: p. 183.
154. **Liu, Y.W., et al.**, Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Children with Autism Spectrum Disorder in Taiwan: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 2019. 11(4).
155. **Williams, J.** The gut-brain axis: a new leverage to improve brain conditions. 18 janvier 2019; Available from: <http://www.global-engage.com/life-science/gut-brain-axis-new-leverage-improve-brain-conditions/?fbclid=IwARlg-DI7dx2xOCIM4ryFjCl0rd43TwVPUjJjrs0uuTSH1rV4HILo3wKHdLY>.
156. **Shaaban, S.Y., et al.**, The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*, 2018. 21(9): p. 676-681.
157. **Sgritta, M., et al.**, Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder. *Neuron*, 2019. 101(2): p. 246-259 e6.
158. **Navarro, F., Y. Liu, and J.M. Rhoads**, Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol*, 2016. 22(46): p. 10093-10102.
159. **Petra, A.I., et al.**, Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther*, 2015. 37(5): p. 984-95.

160. **Partty, A., et al.**, A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*, 2015. 77(6): p. 823-8.
161. **Bull-Larsen, S. and M.H. Mohajeri**, The Potential Influence of the Bacterial Microbiome on the Development and Progression of ADHD. *Nutrients*, 2019. 11(11).
162. **Zhuang, Z.Q., et al.**, Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2018. 63(4): p. 1337-1346.
163. **Zhang, L., et al.**, Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2017. 60(4): p. 1241-1257.
164. **Luca, M., et al.**, Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2019. 2019: p. 4730539.
165. **Akbari, E., et al.**, Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*, 2016. 8: p. 256.
166. **Mohammadi, G., et al.**, The Effects of Probiotic Formulation Pretreatment (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) on a Lipopolysaccharide Rat Model. *J Am Coll Nutr*, 2019. 38(3): p. 209-217.
167. **Aguayo, S., et al.**, Association between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: Are Pore Forming Proteins the Missing Link? *J Alzheimers Dis*, 2018. 65(1): p. 29-46.
168. **Nimgampalle, M. and Y. Kuna**, Anti-Alzheimer Properties of Probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's Disease induced Albino Rats. *J Clin Diagn Res*, 2017. 11(8): p. KC01-KC05.
169. **Kobayashi, Y., et al.**, Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 13510.
170. **Kobayashi, Y., et al.**, *Bifidobacterium Breve* A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. *J Prev Alzheimers Dis*, 2019. 6(1): p. 70-75.
171. **Hwang, Y.H., et al.**, Efficacy and Safety of *Lactobacillus Plantarum* C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*, 2019. 11(2).

172. **Corpuz, H.M., et al.**, Long-Term Diet Supplementation with *Lactobacillus paracasei* K71 Prevents Age-Related Cognitive Decline in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8. *Nutrients*, 2018. 10(6).
173. **Huang, S.Y., et al.**, *Lactobacillus paracasei* PS23 Delays Progression of Age-Related Cognitive Decline in Senescence Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8) Mice. *Nutrients*, 2018. 10(7).
174. **Liu, J., et al.**, Neuroprotective Effects of *Clostridium butyricum* against Vascular Dementia in Mice via Metabolic Butyrate. *Biomed Res Int*, 2015. 2015: p. 412946.
175. **de Cossio, L.F., et al.**, Impact of prebiotics on metabolic and behavioral alterations in a mouse model of metabolic syndrome. *Brain Behav Immun*, 2017. 64: p. 33-49.
176. **Dinan, T.G. and J.F. Cryan**, The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017. 46(1): p. 77-89.
177. **Tungland, B.**, Human Microbiota in Health and Disease. 2018.
178. **Timothy G. Dinan, J.F.C.**, Gut Feelings on Parkinson's and Depression. *Cerebrum*, 2017.
179. **Huang, Q., et al.**, Linking What We Eat to Our Mood: A Review of Diet, Dietary Antioxidants, and Depression. *Antioxidants (Basel)*, 2019. 8(9).
180. **Taylor, A.M. and H.D. Holscher**, A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci*, 2020. 23(3): p. 237-250.
181. **Sutherland, J., et al.**, In vitro effects of food extracts on selected probiotic and pathogenic bacteria. *Int J Food Sci Nutr*, 2009. 60(8): p. 717-27.
182. **Oriach, C.S., et al.**, Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*, 2016. 6: p. 25-38.
183. Contre le stress et la dépression, les aliments fermentés.... 28/01/15; Available from: <https://micronutrition-sante.fr/>.
184. **Xiang, H., et al.**, Fermentation-enabled wellness foods: A fresh perspective. *Food Science and Human Wellness*, 2019. 8(3): p. 203-243.
185. **Ano, Y., et al.**, Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer's disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0118512.
186. The Impact of Sugar on Mental Health. Available from: <http://everhealth.net/>.

187. **Pusceddu, M.M., et al.**, N-3 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) Reverse the Impact of Early-Life Stress on the Gut Microbiota. *PLoS One*, 2015. 10(10): p. e0139721.
188. **Peterson, V.L., et al.**, Drunk bugs: Chronic vapour alcohol exposure induces marked changes in the gut microbiome in mice. *Behav Brain Res*, 2017. 323: p. 172-176.
189. **Devore, E.E., et al.**, Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol*, 2012. 72(1): p. 135-43.
190. **Marques, C., et al.**, Gut microbiota modulation accounts for the neuroprotective properties of anthocyanins. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 11341.
191. **Ng, T.P., et al.**, Curry consumption and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol*, 2006. 164(9): p. 898-906.
192. **Stefan Bereswill, M.M., André Fischer, Rita Plickert, Lea-Maxie Haag, Bettina Otto, Anja A. Köhl, Christoph Loddenkemper, Ulf B. Göbel, Markus M. Heimesaat** , Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol, Curcumin and Simvastatin in Acute Small Intestinal Inflammation. *PLoS One*, 2010.
193. **Solfrizzi, V., et al.**, Coffee Consumption Habits and the Risk of Mild Cognitive Impairment: The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Alzheimers Dis*, 2015. 47(4): p. 889-99.
194. **Cani, P.D. and A. Everard**, Keeping gut lining at bay: impact of emulsifiers. *Trends Endocrinol Metab*, 2015. 26(6): p. 273-4.
195. **Robert C Heading, H.M., Anne Tholen and Holger Schmitt**, Prediction of response to PPI therapy and factors influencing treatment outcome in patients with GORD: a prospective pragmatic trial using pantoprazole. *BioMed central*, 2011.
196. **Jager, R., et al.**, International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*, 2019. 16(1): p. 62.
197. **Zhang, C., et al.**, Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. *Nat Commun*, 2013. 4: p. 2163.
198. **Jarreau, P.B.**, Why Your Gut Microbes Love Intermittent Fasting. 2018.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبجل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول حميد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 59

سنة: 2020

المضادات الحيوية النفسية

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيدة : أميمة السحيري

المزادة في 27 يناير 1996

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المضادات الحيوية النفسية، محور الدماغ والأمعاء والجراثيم، جراثيم الأمعاء، بروبوتك، بريبيوتك، الأمراض العصبية.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: مريمة شادلي

أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة