

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique المدرسة العليا لأماة التعليم التكنولوجي بمسكدة

Département des Sciences Naturelles

قسم العلوم الطبيعية



Mémoire de fin d'étude

مذكرة التخرج

من إعداد:

Boussetoua Malak - Djebiha Djouheina

En vue de l'obtention du diplôme : Professeur d'Enseignement
Secondaire

لنيل شهادة: أستاذ التعليم الثانوي

Thème

الموضوع

Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la
santé psychique

Sous la direction de: Dr. Khelfaoui Mohamed Sabri

تحت إشراف الأستاذ: د. خلفاوي محمد صبري

Membres de jury:

اعضاء اللجنة:

Présidente: Dr. Laouati Imen.

رئيس: د. العواطي ايمان

Examineur: Dr. Meziri Fayçal.

مناقش: د. مزيري فيصل

Promotion Juin 2024 دفعة جوان

Dédicaces



Tout d'abord merci à Allah de m'avoir donné la volonté, le courage et la patience pour pouvoir réaliser ce travail de recherche que je le dédie :

♥ À mes chers parents

Merci maman, tu es ma source de tendresse, ma première supportrice et ma plus grande force. Que Dieu te garde papa, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation tout au long de ces années. Quoi que je dise ou que je fasse, je n'arriverai jamais à vous remercier comme il se doit. Je souhaite que vous soyez fiers de moi, et que j'aie pu répondre aux espoirs que vous avez fondés en moi.

♥ À l'âme de ma grand-mère

À la personne la plus idéale qui fut dans ce monde, je dédie ce travail à mamie. C'est vrai qu'elle n'est pas avec nous, mais elle reste toujours la plus présente, Que Dieu l'accueille dans son vaste paradis .

♥ À mes chères sœurs et mon frère

À Hicham . Maroua et Fafa merci pour votre soutien moral, votre confiance qui m'a aidé dans les moments difficiles. Je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos vies .

♥ À mon binôme djouheina

Merci pour ta joie de vivre ma djoo merci pour ces bons moments passés ensemble. Je te souhaite tout le bonheur du monde et de pouvoir réaliser tous tes projets inchaAllah .

♥ À toute ma famille : oncles, tantes, cousins et cousines

Je vous remercie de m'avoir soutenue tout au long de mes études. Je suis consciente de la chance que j'ai une famille si soudée. Je vous adresse toute ma gratitude, du fond du cœur.

♥ À mes amies

À mon amie intime Ilhamo Merci d'être un réel soleil dans ma vie les mots me manquent mais je pense que tu sais déjà tout ma sœur .

Djamila, Tasneem ,Nadjet, Oumaima ,Mouda ,Imane et Ines .mes plus belles rencontres de l'ENSET . tant d'années partagées ensemble, de fous rires, de pleurs, de folies, Merci pour tous ces moments agréables passés avec vous .

À travers ses lignes je ne peux pas vous décrire tous mes sentiments d'amour, le seul mot que je peux dire est merci, vraiment merci à toute personne qui a contribué à la réalisation de ce mémoire .

Malak



Dédicaces



Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, la reconnaissance que j'éprouve je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents, pour leur soutien inconditionnel dans tout ce que j'ai pu entreprendre dans ma vie, leurs encouragements, leurs sacrifices, eux qui m'ont guidé durant toutes mes années d'étude vers le chemin de la réussite

« Papa, Mama merci pour tout ».

À mon petit frère ABDENNOUR merci pour ta présence, ton obstination, ton énergie débordante, ton soutien et ton amour qui m'apportent la force d'avancer.

À mon binôme, mon amie, la plus mignonne MALAK pour nos cinq ans ensemble, a nos moments de joie, de stress, de bonheur. Merci de tout mon cœur.

À ma meilleure amie SIRINE merci d'être au quotidien et depuis toutes ces années ma sœur de cœur. De nos années adolescentes jusqu'à aujourd'hui, mes meilleurs souvenirs sont à tes côtés.

À mes amis, MARIHANE et IKRAM le groupe qui vit sous le slogan « No risk No fun » Vous me faites vivre des moments exceptionnels, Merci pour votre humour, votre folie, votre distraction, votre attention et votre amitié.

À mes amis MESK, HADJER et INES merci d'avoir autant cru en moi, pour votre présence, votre motivation, votre écoute attentive et le soutien incontournable que tu m'apportes dans toutes les épreuves.

À toutes les amies que j'ai rencontrées à l'université « Djamila, Tasnym, Oumaima, Nadjat, Raounek, Nada, Hind, Hana, Belkisse, Imene...la liste est tellement longue ».

Enfin, à toutes les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

À tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

Djouheïna



Remerciements

Nous tenons à remercier ALLAH tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a donné durant toutes ces longues années d'études.

Nous remercions chaleureusement Docteur **KHELFAOUI Mohamed Sabri**, de nous avoir proposé ce thème et de nous avoir encadré durant cette année à l'ENSET. Nous espérons qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour son écoute, sa patience, son professionnalisme. Nous avons eu l'honneur et la chance de bénéficier de ses connaissances et compétences, de ses précieux conseils.

Nous tenons à remercier les membres du jury présidé par **Laouati Imen**, merci d'avoir consacré de votre temps pour pouvoir juger ce travail

Merci Docteur **Meziri Fayçal** pour avoir accepté de faire partie des membres du jury et d'avoir examiné ce modeste travail .

Un immense merci à nos professeurs sans exception qui n'ont ménagé aucun effort pour toutes les connaissances que nous avons acquis durant notre formation.

Nous sommes heureuses et nous remercions tous ceux et celles qui nous ont accompagnés et soutenus tout au long de cette aventure.

Nous remercions du fond du cœur les collègues de notre promotion.

Merci pour les bons moments passés ensemble !

Merci infiniment à toutes et à tous.

SOMMAIRE

- Liste des figures
- Liste des tableaux
- Liste des abréviations

Introduction 01

Chapitre 01 : Le microbiote intestinal

1- Quelques définitions	04
1.1 Notion du microbiote intestinal.....	04
1.2 Notion du microbiome.....	04
1.3 Notion de métagénome.....	04
1.4 Notion des entérotypes.	05
2- Composition du microbiote intestinal	05
2.1 Description générale.	06
2.2 La flore bactérienne.	06
2.3 Les virus.	09
2.4 Les eucaryotes.....	09
2.5 Les Archées.....	09
3- Évolution.....	10
3.1 In utéro	10
3.2 Modes d'accouchements	11
3.3 Modes d'allaitements.....	12
3.4 Age adulte.....	13
3.5 Senescence	14
4- La fonction du microbiote intestinal.....	15
4.1 Rôle de protection.....	15
4.2 Rôle neurologique	17

5- La dysbiose	18
5.1 Définition de la dysbiose	18
5.2 Les différents types de dysbiose intestinale	19
5.3 Facteurs de risque de dysbiose intestinale	20
5.4 Pathologies associées.....	21
5.5 Approches thérapeutiques de la dysbiose.....	23

Chapitre 2 : Les maladies psychiques : Schizophrénie . Dépression

I. La schizophrénie

1- Définition de la schizophrénie.....	29
2- Épidémiologie de la schizophrénie.....	29
3- Évolution de la schizophrénie.....	30
4- Diagnostic de la schizophrénie.....	31
5- Les Formes les plus fréquentes de la schizophrénie.....	33
5.1 Schizophrénie paranoïde.....	33
5.2 Schizophrénie hébéphrénique	33
5.3 Schizophrénie dysthymique.....	33
5.4 Schizophrénie catatonique	34
5.5 Schizophrénie simple	34
6- Les symptômes de la schizophrénie.....	34
6.1 Les symptômes positifs.....	34
6.2 Les symptômes négatifs.....	34
6.3 Les symptômes de désorganisation.....	34
6.4 Les symptômes cognitifs.....	35
6.5 Les symptômes thymiques.....	35
7- Les causes de la schizophrénie.....	35
7.1 Les théories biologiques.....	35

7.2 Les théories psychosociales.....	36
8- Physiopathologie de la schizophrénie.....	37
9- Prises en charge de la schizophrénie.....	39
9.1 Les thérapies pharmacologiques.....	39
9.2 Les thérapies non pharmacologiques.....	40
9.3 La transplantation fécale	41
9.4 Schéma récapitulatif de la prise en charge de la schizophrénie.....	42

II. La dépression

1-Définition de la dépression.....	44
2-Classification de la dépression.....	44
3-Clinique	45
4- Diagnostic de la dépression	46
5- Physiopathologie de la dépression	48
5.1 Facteurs génétiques	49
5.2 Facteurs biologiques	50
6-Prise en charge et stratégies thérapeutiques de la dépression	54
6.1 Psychothérapie	54
6.2 Traitement antidépresseurs	55
6.3 Traitement physique	57
6.4 Transplantation fécale.....	57
6.5 Schéma récapitulatif de la prise en charge des troubles dépressifs.....	58

Chapitre 03 : Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique

1-L'incidence de la dysbiose intestinale sur la santé psychique	60
2- Cas clinique	61

2.1	Identification du patient.....	61
2.2	Symptômes	61
2.3	Histoire de la maladie	62
2.4	Examens et Investigations complémentaires.....	62
2.4.1	-Examen physique	62
2.4.2	-Examen diagnostiques.....	62
2.4	Diagnostic	64
2.5	Traitement	64
2.6	signes de guérison	65
2.7	Conclusion	65
	Conclusion	66
	Bibliographie	67
	Résumé	

Liste des figures

N° Figures	Titre	Page
Figure1	Répartition de la quantité de bactérie le long du tube digestif	06
Figure 2	Arbre phylogénétique des phylum bactériens composant le microbiote intestinal	10
Figure 03	Éléments de la symbiose mère-enfant affectant l'apparition et la modulation du microbiote intestinal du nouveau-né.	11
Figure04	Modification de la composition du microbiote au cours de la vie	14
Figure05	Organisation de la muqueuse intestinale et des entérocytes	16
Figure06	Glycocalyx des entérocytes	16
Figure07	Les voies de communications qui relient le microbiome intestinal aux fonctions cérébrales	18
Figure 08	Illustration de l'homéostasie intestinale et de la dysbiose	19
Figure 09	Prévalence de la schizophrénie de 1990 à 2019 dans les pays les plus touchés par cette maladie .	30
Figure 10	Dysbiose du microbiote intestinal au niveau des genres, dans les troubles psychologiques : Stress ; Schizophrenia ; AD : Alzheimer's disease ;MDD : Trouble Dépressif Majeur.	38
Figure 11	prise en charge de la schizophrénie selon les recommandations de 2021.	43
Figure 12	Hypothèse monoaminergique dans la dépression d'après Stahl	51

Figure 13	Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression	58
Figure 14	Echographie abdomino-pelvienne	64
Figure 15	Ileocoloscopie	64
Figure 16	Certains médicaments consommés par le patient pendant sa période de traitement .	65

Liste des tableaux

N° Tableau	Titre	Page
Tableau I	Classification des espèces du microbiote intestinal	08
Tableau II	Facteurs pathologiques et physiologiques pouvant impacter la composition du microbiote chez l'individu de plus de 65 ans	14
Tableau III	Principaux effets bénéfiques associés à la prise des probiotiques et les mécanismes supposés	24
Tableau IV	Effets positifs des prébiotiques sur la santé (effets probables ou suspectés)	26
Tableau V	Critères diagnostiques de l'épisode dépressif d'après la CIM-10 et le DSM-5	46
Tableau VI	Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère	47

Liste d'abréviations

ACTH:Adreno CorticoTropic Hormone

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AM :Anorexie Mentale

AP : :Antipsychotiques

APA :Antipsychotiques de seconde génération dits atypiques

APC :Antipsychotiques de première génération dits conventionnels

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

C.R.H : Corticotropin releasing hormone

CIM-10 :Classification Internationale des Maladies - 10ème révision

COMT : Catéchol-O-méthyl transférase

DSM- III :Diagnostic and Statistical Manual, troisième révision

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition

ECT :Electroconvulsivothérapie

FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture

GABA : Acide G-AminoButyrique

HPA: hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IgA : Immunoglobulines A

IMC :Indice de Masse Corporelle

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

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

MAO : Monoamines oxydases

MI : Microbiote Intestinal

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NA : Noradrénaline

NFS :Numération formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

rTMS : La stimulation magnétique transcrânienne répétée

SCFA : Short Chain Fatty Acids

SCI : Syndrome du Côlon Irritable

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

SMTr : Stimulation magnétique transcrânienne répétée

SNC : Système Nerveux Central

TCA: Trouble du Comportement Alimentaire

TCC : Thérapies cognitivo-comportementales

TMF : Transplantation de microbiote fécal



INTRODUCTION

Introduction générale

Le microbiote intestinal humain est un ensemble de microorganismes vivant à l'intérieur du tube digestif. Il est complexe et s'inscrit dans un écosystème intestinal dynamique en interaction permanente avec différentes fonctions de l'organisme. Il permet, lui-même, par son rôle et ses propres fonctions de maintenir un équilibre avec son hôte. Sa place est essentielle dans la physiologie intestinale et dans la santé humaine pour laquelle il est de plus en plus évoqué et étudié. Un microbiote intestinal équilibré et diversifié est, dans ce sens, révélateur d'un bon état de santé (Cryan et Dinan, 2012).

Sa composition qualitative et quantitative est évolutive dans le temps. Elle est dépendante de facteurs environnementaux, d'habitudes alimentaires, de modes de vie ou encore de la prise de traitements antibiotiques. Il est donc fragile et un déséquilibre dans sa composition est responsable de perturbations intervenant dans le déclenchement et/ou l'entretien de pathologies. Des maladies métaboliques, immunitaires, cognitives et psychiatriques pourraient être la conséquence d'une altération de cette flore et de ses fonctions (Mayer *et al.*, 2014).

Sur ce principe, en psychiatrie et plus précisément dans les maladies psychiques la place de la flore intestinale est abordée et suscite de nombreuses réflexions. Le lien entre le microbiote intestinal et le cerveau est aujourd'hui reconnu par l'existence de l'axe microbiote-intestin cerveau et fait de l'écosystème intestinal un « second cerveau » pour l'organisme humain. Les voies de communication qui constituent cet axe impliquent les systèmes neurologiques, immunitaires et endocriniens, eux-mêmes perturbés dans la physiopathologie de certaines maladies mentales telles que la dépression et la schizophrénie même si celle-ci reste encore peu connue (Foster et Neufeld, 2013).

Dans cette perspective, ce mémoire explore les répercussions de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique, en mettant en lumière les mécanismes sous-jacents et les conséquences potentielles de ces perturbations.

Le travail se structure en trois chapitres principaux, chacun abordant un aspect spécifique de cette thématique complexe.

Le premier chapitre fournit une compréhension approfondie du microbiote intestinal, décrivant sa composition, son rôle et son importance dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ce chapitre introduit également le concept de dysbiose, définie comme une altération de la composition et des fonctions du microbiote intestinal. Les causes de la dysbiose, soulignant la fragilité de cet écosystème.

Le deuxième chapitre se concentre sur la santé mentale et les maladies psychiques, en particulier la dépression et la schizophrénie. Ce chapitre examine les caractéristiques cliniques, les facteurs de risque, et les hypothèses pathophysiologiques de ces troubles mentaux.

Le troisième chapitre explore en détail l'impact de la dysbiose intestinale sur les maladies mentales. Il présente des études récentes et des preuves scientifiques illustrant comment une altération du microbiote peut influencer la santé psychique.

En conclusion, ce mémoire vise à fournir une vue d'ensemble des interconnexions complexes entre le microbiote intestinal, la dysbiose et la santé psychique. En approfondissant notre compréhension de ces relations, nous pouvons ouvrir de nouvelles perspectives pour la prévention et le traitement des maladies psychiques, offrant ainsi des approches novatrices et holistiques pour améliorer la santé mentale.

CHAPITRE I :

Le microbiote intestinal

Chapitre I : Le microbiote intestinal

1- Quelques définitions

1.1 Notion du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal (M.I), connu aussi sous le nom de la flore intestinale, est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale (Burcelin *et al.*, 2016).

Le corps humain renferme plusieurs microbiotes (buccal, vaginal, intestinal, cutané) et la flore intestinale en représente la niche écologique principale. Il est longtemps considéré que 400 espèces composaient le microbiote intestinal, dont 25 à 40 espèces dominantes. À ce jour, près de 60 espèces dominantes chez l'homme ont été noté (Philippe *et al.*, 2017).

Les principaux micro-organismes qui composent le microbiote intestinal sont des bactéries, mais on y trouve aussi des archées, des virus et des champignons. Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. (O'Hara *et al.*, 2006)

1.2 Notion du microbiome

Le microbiome est l'ensemble des micro-organismes et leurs gènes vivants dans un environnement particulier. Il se rapporte aux bactéries (éléments primaires) et à leurs gènes (éléments secondaires). Le microbiome contient le microbiote (son domaine d'activité) mais aussi les conditions environnementales du milieu (Berg *et al.*, 2020).

1.3 Notion de métagénome

Le métagénome est l'ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire le génome de l'homme associé au microbiome. La métagénomique utilise des méthodes de séquençage d'ADN afin d'identifier des gènes et leur expression (Philippe, 2015).

1.4 Notion des entérotypes

L'entérotype, appelé aussi signature bactérienne intestinale, est comme son nom l'indique « une signature » ou « empreinte » propre à chaque type de bactéries du

Chapitre I : Le microbiote intestinal

microbiote, effectuée par des scientifiques du consortium européen ; METAgénomics of the Human Intestinal Tract (Corblin, 2020).

Cette classification est basée sur l'étude du métagénome de la flore intestinale, ces scientifiques ont mis en évidence trois types de microbiotes qui se différencient en se basant sur le genre bactérien qui le constitue et aussi sur le type d'enzyme qu'ils produisent (Chevalier, 2018).

Les trois entérotypes du MI sont :

- Entérotipe (1) : les bactéries du genre *Bacteroides* sont les plus dominantes et présentes chez les individus ayant un régime occidental riche en protéines, sucres rapides et en graisses animales. Les *Bacteroides* sont impliqués dans la biosynthèse des vitamines B8 (ou biotine), vitamine B2 (ou riboflavine) et la vitamine C (ou acide ascorbique) (Chevalier, 2018).
- Entérotipe (2) : une forte présence du genre *Prevotella*, dominant chez les individus qui consomment beaucoup de légumes et fruits, elles sont responsables de la synthèse de la vitamine B1 (thiamine) nécessaire au fonctionnement du système nerveux et aussi la vitamine B9 (acide folique) (Dolié, 2018).
- Entérotipe (3) : riche en *Ruminococcus* qui permettent la biosynthèse de l'hème essentiel pour le métabolisme de fer (Corblin, 2020).

2- Composition du microbiote intestinale

2.1 Description générale

Chaque individu abrite dans son tube digestif 10^{14} micro-organismes qui composent son microbiote intestinal, ce qui est 10 fois plus important que le nombre total de cellules eucaryotes dans le corps humain (Cdu-hge, 2014).

Des variations qualitatives et quantitatives de la flore intestinale sont observées tout au long du tube digestif de la bouche à l'anus. La flore buccale est très diversifiée et comprend des bactéries aérobies et anaérobies, la flore gastrique est en revanche limitée quantitativement et qualitativement. Les concentrations varient de manière croissante ; en effet, au niveau de l'estomac il y a quelques centaines de bactéries par gramme de contenu alors qu'au niveau du côlon distal on retrouve 10^{11} bactéries par gramme de contenu (Barbut et Joly, 2010).

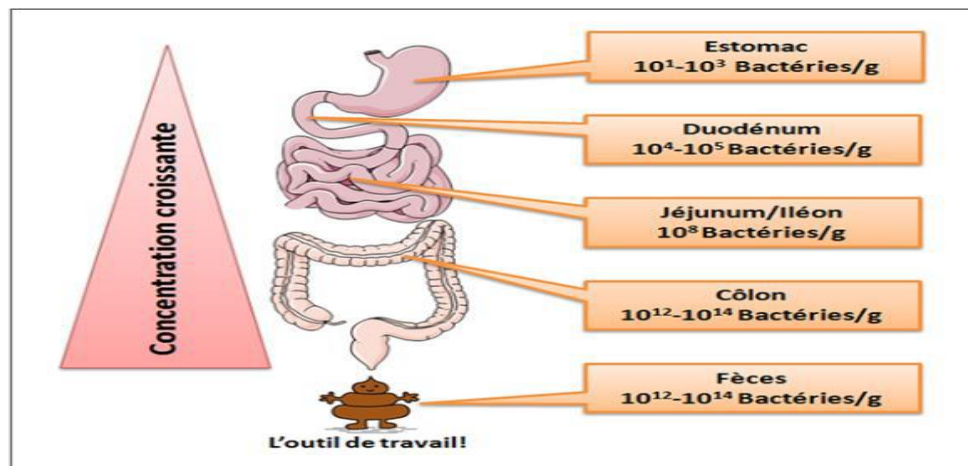


Figure1 : Répartition de la quantité de bactérie le long du tube digestif (Li *et al.*, 2015)

2.2 La flore bactérienne

Grâce au développement des techniques d'analyses moléculaire et de séquençage d'ADN, la composition du MI a pu être identifiée. Le MI est composé majoritairement de bactéries avec un nombre d'espèces bactériennes estimé à environ 400 espèces de type anaérobie strict ou aérobie anaérobie facultatif. (Cyril, 2016). Les bactéries du MI sont divisées en deux ; une flore « allochtone » qui déplace tout au long du tube digestif et qui reste un court temps dans l'intestin et une flore « autochtone » qui colonise des sites spécifiques dans l'écosystème intestinal. Cette dernière est constituée d'un groupe d'espèces « dominantes » retrouvées chez la plupart des individus et sont elles-mêmes associées au deuxième groupe qui est les espèces minoritaires « sous-dominantes » qui sont propre à chaque individu (Dolié, 2018).

2.2.1- Phylum des Firmicutes

Il représente et réunit la majorité de la population bactérienne de 60% à 80%, ce sont des bactéries à Gram positif, Leur diversité est très importante que ce soit sur leurs formes (coccoïde, spirale...), leurs métabolismes (aérobie, anaérobie) ou leurs formes de résistances (présence ou absence de spores). Ce phylum est composé de trois classes :

- la classe I des *Clostridia* : contenant les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Faecalibacterium* (Dolié, 2018).

Chapitre I : Le microbiote intestinal

- la classe II des *Mollicutes* : contenant les bactéries du genre *Mycoplasma*.
- la classe III des *Bacilli* : contenant les genres *Listeria*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Streptococcus* (Cyril, 2016).

2.2.2- Phylum des Bacteroidetes

Ce phylum représente jusqu'à 30% de la population bactérienne. On y retrouve notamment les bactéries du genre *Bacteroides* qui sont des bactéries sous forme de bacille gram négatif anaérobie et le genre *Prevotella* plus le genre *Porphyromonas* (Eckburg *et al.*, 2005).

2.2.3- Phylum Actinobacteria

Ce phylum représente moins de 10% de la population bactérienne. Il contient des bactéries à Gram positif des genres : *Actinomyces*, *Mycobacterium* ou *Bifidobacterium* (Chevalier, 2018).

2.2.4- Phylum des Proteobacteria

Représenté par les *Enterobacteriaceae* et sont en quantité moindre dans le microbiote fécal (0,4 à 1 %). Ce sont des bacilles à Gram négatif , aéro-anaérobies facultatifs, le germe est représenté à 80 % par *Escherichia coli* (Kurakwa *et al.*, 2013). Cette dernière est commensale mais peut être impliquée dans de nombreuses infections. **Exp** : *Helicobacter pylori* est également une espèce commensale mais est également responsable de colites pseudomembraneuses (Scanlan *et al.*, 2008).

Chapitre I : Le microbiote intestinal

Tableau1 : Classification des espèces du microbiote intestinal (Eckburg *et al.*, 2005).

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèces
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium</i>	<i>C.difficile</i>
			<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Ruminococcus</i>	<i>R. obeum</i>
	Bacilli	Lactobacillales	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>L.acidophilus,</i> <i>L.helveticus, L. casei</i>
			<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>
			<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>S. salivarius, S. mitis</i> <i>S. pyrogenes</i> <i>S. pneumoni</i>
	Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Prevotellaceae</i>				<i>Prevotella</i>	<i>P. multisaccharivorax</i>
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum, B. lactis,</i> <i>B. bifidum</i>
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriales	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>
	Epsilon proteobacteria	Campylobacteraes		<i>Helicobacteraceae</i>	<i>Helicobacte</i>

2.3 les virus

Après la communauté bactérienne, les virus sont considérés comme l'espèce la plus abondante au niveau intestinal. Pour l'instant, peu d'études ont été réalisées mais on retrouve la présence majoritaire de bactériophage et de prophages. On estime que le nombre de phages est à 10^{12} à 10^{13} particules virales par microbiote et qui sont répartis dans environ une centaine d'espèces dont le taxon prédominant appartient à la famille des *Podoviridés* (Salonen *et al.*, 2014).

2.4 Les eucaryotes

L'étude complète du composant eucaryote dans le microbiote intestinal n'en est qu'à son début, loin derrière l'étude des bactéries. Les premières études ont été

Chapitre I : Le microbiote intestinal

réalisées sur les parasites présentant une pathogénicité certaine (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*). Chez l'adulte sain, ils représentent environ 0,5% de la flore microbienne intestinale, les champignons ainsi que le genre *Blastocystis* sont les eucaryotes dominants (Salonen *et al.*, 2014).

2.5 Les Archées

Les Archées ont été découvertes vers la fin des années 70 dans des environnements extrêmes. Elles sont assez similaires en taille et en forme aux bactéries et elles appartiennent aux procaryotes. Cependant, elles possèdent des propriétés métaboliques et génétiques proches des eucaryotes. On peut citer les espèces de *Methanobrevibacter*. Ces procaryotes sont capables de produire du méthane dans des conditions d'anaérobiose. Cette production est importante pour prévenir l'accumulation d'acides et de produits de fin de réaction dans l'intestin (Horz et Conrads, 2010).

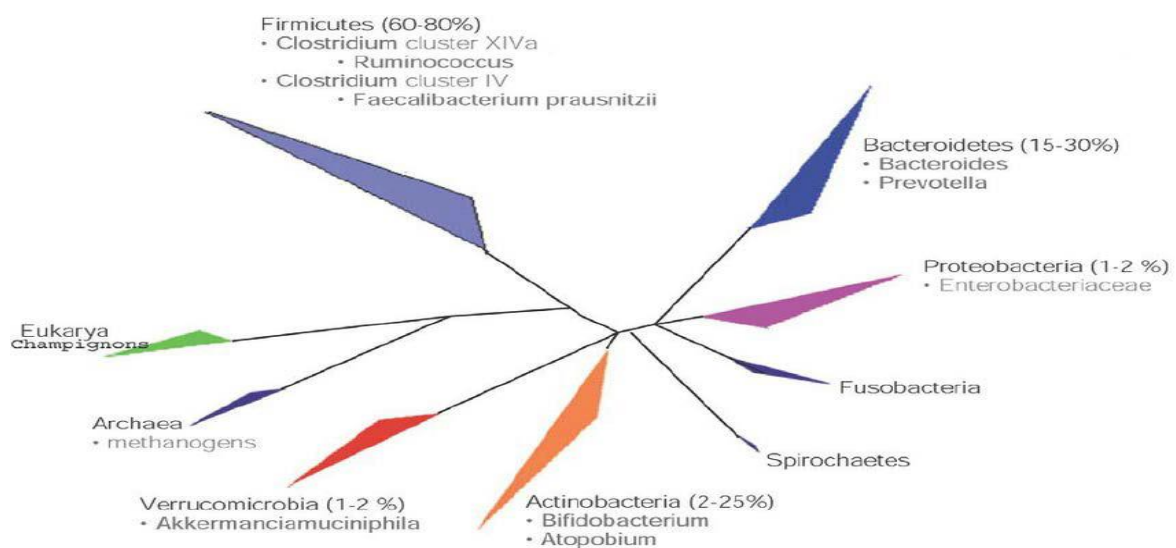


Figure 02 : Arbre phylogénétique des phylums bactériens composant le microbiote intestinal (Dolié, 2018).

3- Évolution

3.1 In utéro

Pendant longtemps nous avons cru que le tube digestif du nouveau-né était stérile in utero et que la première colonisation avait lieu lors de l'accouchement. Cependant, depuis peu, de nouvelles études émergent et remettent en cause cette certitude, en démontrant la présence de micro-organisme dans le placenta, le liquide amniotique et le cordon ombilical du nouveau-né (**Corbes, 2021**)

Pendant la grossesse, le fœtus, lors de l'ingestion de liquide amniotique, ingérerait aussi une partie du microbiote de la mère, ce qui souligne l'importance de la santé du microbiote maternelle. De plus, il a été démontré que les premières selles du nouveau-né, appelées méconium, généralement évacuées dans les premières 24h, ne sont pas stériles et contiendraient des micro-organismes. (**Doré & Corthier, 2010**)

Un comportement maternel incorrect (par exemple, tabagisme et prise de poids) une mauvaise condition sociale et des maladies pendant la grossesse peuvent influencer négativement la composition du microbiote intestinal du nouveau-né.

En outre, les facteurs environnementaux, tels que les modalités d'accouchement et d'alimentation, peuvent influencer de manière significative le microbiote intestinal du nouveau-né. (**Bezirtzoglou & Romond, 1990**)

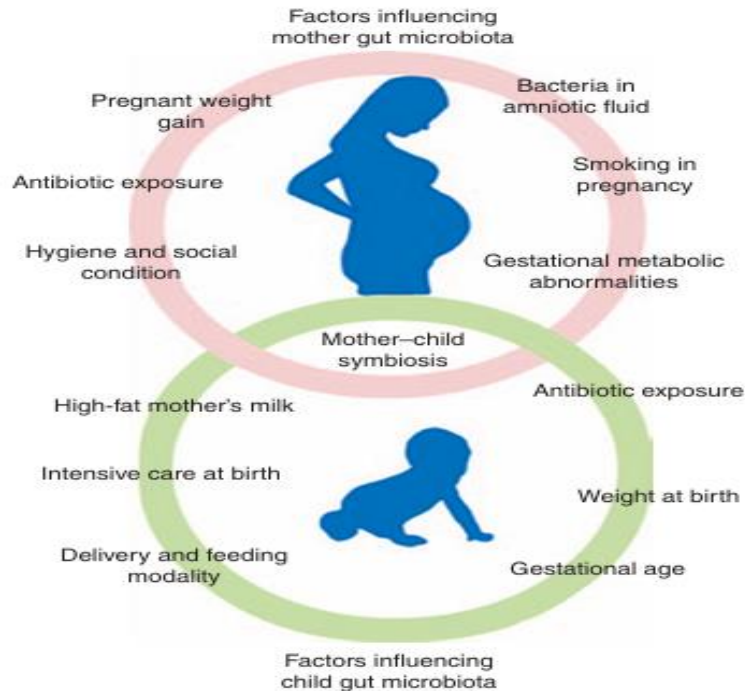


Figure 03 : Éléments de la symbiose mère-enfant affectant l'apparition et la modulation du microbiote intestinal du nouveau-né (Putignani *et al.*, 2014).

3.2 Modes d'accouchements

La colonisation initiée in utero est négligeable vis-à-vis de la colonisation réalisée lors de l'accouchement. Lors de cet événement, le nouveau-né est confronté brutalement à un nouvel environnement bactérien riche. L'accouchement expose le nouveau-né à différents microorganismes (Smidt, 2012).

Le mode d'accouchement (voie naturelle versus césarienne) affecte la composition initiale du microbiote intestinal de l'enfant.

En effet, il ressemblera étroitement au microbiote rencontré lors de sa naissance. Lors de la délivrance par voie basse, le nourrisson est mis en contact avec le microbiote vaginal et fécal de la mère, contrairement à un accouchement par césarienne où le nourrisson est mis en contact avec le microbiote de la peau de la mère et du personnel hospitalier (Çatalgol & Genç, 2021).

Aujourd'hui, les accouchements sont de plus en plus médicalisés et les règles sanitaires sont très strictes. Une étude a comparé les microbiotes de nourrissons nés à domicile par voie vaginale à ceux de nourrissons nés par césarienne à l'hôpital. Il

Chapitre I : Le microbiote intestinal

a été montré que les enfants nés par voie vaginale acquièrent plus rapidement des bactéries d'origine vaginale et fécale, de type *Lactobacillus* ou *Prevotella*, contrairement aux enfants nés par césarienne qui sont mis en contact avec des bactéries de type *Staphylococcus* ou *Corynebacterium* (Takiishi *et al.*, 2017).

De plus, il a été démontré que dans les pays industrialisés, où l'hygiène à la naissance et durant les premières heures de vie est supérieure à celle des pays en développement, la colonisation du microbiote intestinal par les bactéries habituelles, par exemple *Escherichia coli*, est retardée, parfois jusqu'à 6 mois. On peut donc constater que le lieu géographique de naissance ainsi que les conditions rencontrées lors de l'accouchement peuvent avoir un impact sur la composition du microbiote intestinal (Riché, 2021).

3.3 Modes d'allaitements

Contrairement aux anciennes croyances, le lait maternel n'est pas stérile, il recèle de bactéries commensales (jusqu'à 600 espèces différentes) et son rôle dépasse son rôle premier de nutrition. Bien qu'il existe une légère différence de composition en fonction du lieu géographique et de l'alimentation de la mère, la composition globale du lait maternel reste sensiblement la même dans le monde.

Comparativement au lait maternisé, le lait maternel contiendrait en grande quantité, des IgA, de la lactoferrine et des défensines permettant la maturation du système immunitaire et protégeant le nouveau-né des infections (Takiishi *et al.*, 2017) .

Théoriquement, l'intestin est dans un premier temps colonisé par des espèces ayant un fort potentiel pathogène et étant principalement aérobies type *entérobactéries*, *streptocoques* et *staphylocoques*, mais maintenues à un niveau faible prévenant leur effet pathogène. Ces bactéries vont avoir un rôle dans l'établissement du microbiote du nouveau-né car elles vont instaurer un climat favorable à l'implantation des bactéries anaérobies qui deviendront ensuite majoritaires.

Lors de la comparaison des selles entre les nouveau-nés nourris au lait maternisé et les nouveau-nés allaités, il semblerait que l'aérotolérance du microbiote intestinal soit différente et on retrouve plus fréquemment des organismes aérobies dans les

Chapitre I : Le microbiote intestinal

selles des nourrissons allaités au lait maternel, contrairement aux nouveaux nés nourris au lait maternisé (Coppé, 2018).

À noter que l'intérêt de l'allaitement ne réside pas seulement dans la composition du lait mais également dans la pratique du « peau contre peau » exercée entre la mère et son nouveau-né lors de l'allaitement au sein maternel, qui lui permet de partager une partie de son microbiote. Lors d'une étude, il a été montré que chez les nourrissons nourris au sein durant les premiers moments de vie, 28% des bactéries retrouvées dans les selles du nourrisson étaient les mêmes que celles retrouvées dans le lait maternel, et 10% étaient identiques aux bactéries retrouvées sur l'aréole de la mère. On peut donc conclure à un transfert de bactéries entre la mère allaitante et le nouveau-né.

Il a été observé qu'une alimentation au lait maternel en exclusivité ou en supplémentation modifie la composition du microbiote qui tend à diverger précocement vers des modèles adultes, favorisant ainsi les processus pro-inflammatoires intestinaux (Pannaraj *et al.*, 2017).

3.4 Age adulte

On considère que le microbiote intestinal d'un individu est stable sur le plan fonctionnel à partir de ses 3 ans, puisque ce dernier évolue peu durant l'âge adulte. Cependant, celui-ci peut évoluer au cours du temps, comme décrit dans la figure ci-dessous, et subir de légères modifications induites par : une modification du mode de vie ou de l'alimentation, une infection, une maladie, le stress, une antibiothérapie, etc. Ces nombreux facteurs peuvent ainsi modifier l'écosystème équilibré de l'hôte (Trinakus, 2021).

Chapitre I : Le microbiote intestinal

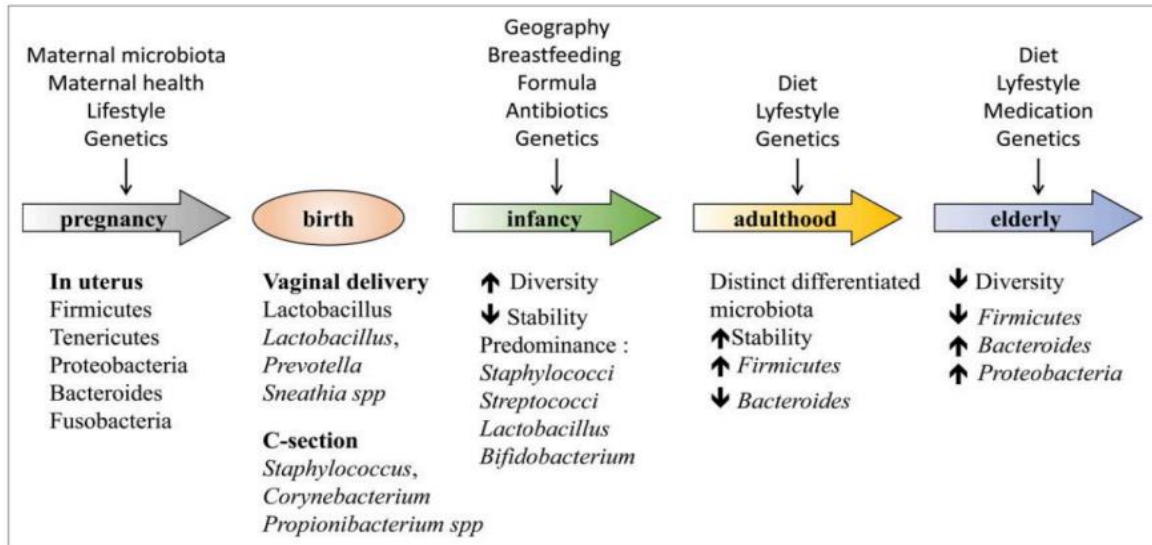


Figure 04: Modification de la composition du microbiote au cours de la vie (Corbes, 2021)

3.5 Senescence

Après une longue période de stabilité durant l'âge adulte, le microbiote intestinal va subir de multiples modifications à partir de l'âge de 65 ans. De nombreuses études ont ainsi décrit une plus grande variabilité interindividuelle, une diminution de la stabilité et de la biodiversité du microbiote chez la personne âgée. De nombreux facteurs (physiologiques et pathologiques) liés à l'âge vont influencer ces modifications de la population microbienne (Corbes, 2021).

Tableau II : Facteurs pathologiques et physiologiques pouvant impacter la composition du microbiote chez l'individu de plus de 65 ans

Facteurs pathologiques	Facteurs physiologiques
Pathologies multiples	Âge
Hospitalisation	Mode de vie
Modification de l'immunité	Alimentation difficile
Établissements de long séjour	La qualité de vie
Poly médication dont antibiotiques et anti-inflammatoires	Les habitudes de vie

Chapitre I : Le microbiote intestinal

Ainsi, il a été démontré que les personnes âgées en bonne santé, vivant à domicile, avaient un microbiote intestinal plus diversifié, lié à une alimentation plus équilibrée, riche en fibres et pauvre en graisses insaturées, à l'inverse des personnes âgées vivant en institution. Aussi la polymédication et l'usage répété d'antibiotiques à large spectre. Ces facteurs perturbent l'homéostasie intestinale et entraînent une modification du microbiote.

Les personnes âgées sont souvent confrontées à la constipation causée par le ralentissement du transit, un manque d'hydratation et une diminution de l'activité sécrétoire pancréatique qui contribuent à la modification du microbiote. (Rogers *et al.*, 2016).

4- La fonction du microbiote intestinal

4.1 Rôle de protection

4.1.1 effet barrière

La barrière intestinale, est une structure complexe qui sépare le milieu interne de l'environnement luminal de l'intestin. Elle joue un rôle crucial dans la protection des tissus muqueux et du système circulatoire contre l'exposition à des molécules pro-inflammatoires, telles que des micro-organismes, des toxines et des antigènes (Zheng *et al.*, 2020).

La barrière intestinale est composée de plusieurs éléments physiques, biochimiques et immunitaires élaborés par la muqueuse intestinale. Le composant central est la couche épithéliale intestinale, qui assure la séparation physique entre la lumière et le corps par une couche de mucus.

Le mucus, localisé entre l'épithélium intestinal et le microbiote, est sécrété par les cellules de gobelet ou caliciforme Il est composé en grande partie par des mucines fortement glycosylées. (Pelaseyed *et al.*, 2014)

Sous le mucus se trouve l'épithélium muqueux intestinal. Les cellules épithéliales sont reliées entre elles par des jonctions serrées contrôlant étroitement le passage paracellulaire. C'est la raison pour laquelle est utilisé le terme de barrière sélective. Le passage des nutriments de la lumière vers la circulation sanguine et lymphatique utilise le transport transcellulaire majoritairement.

Chapitre I : Le microbiote intestinal

L'espace est occupé par les bactéries qui composent le microbiote intestinal ont la capacité de renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales maintenant ainsi l'étanchéité de la paroi intestinale. Elles ont aussi une action sur la quantité et la composition du mucus qui permet de maintenir une zone de protection, en limitant le contact entre les micro-organismes et les cellules épithéliales (Wiertsema *et al.*, 2021).

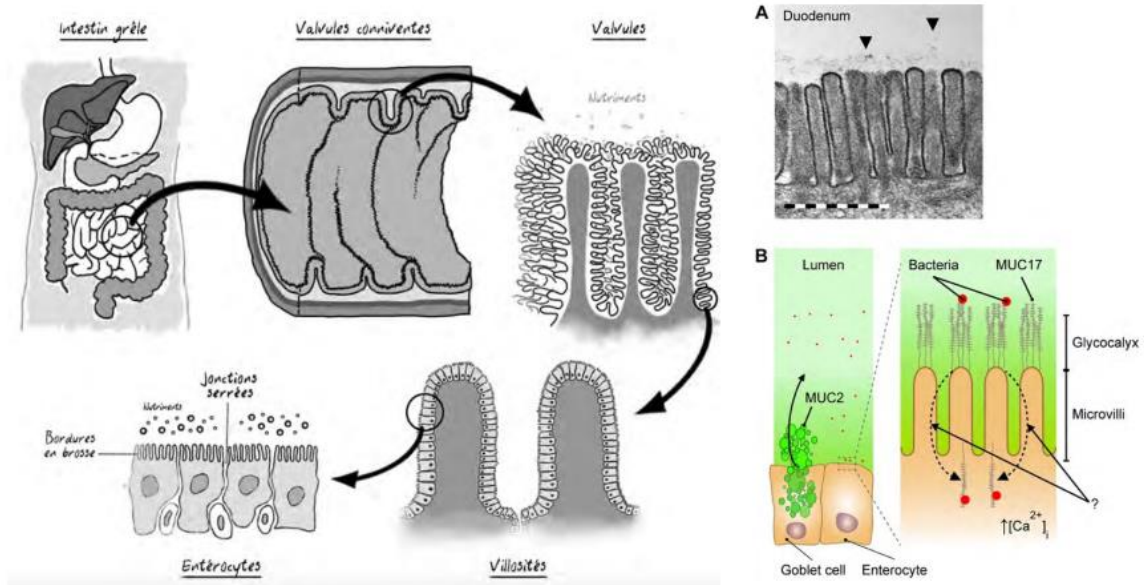


Figure 05 (à gauche) : Organisation de la muqueuse intestinale et des entérocytes
(source internet)

Figure 06 (à droite) : Glycocalyx des entérocytes (Pelaseyed T *et al.*, 2014)

4.1.2 La défense

Le microbiote stimule la production des (IgA) sécrétaires et renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales

La modification des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par le microbiote pourrait avoir un rôle protecteur. Lors de l'infection à *Clostridium difficile* le microbiote permettrait la libération d'acide désoxycholique inhibant ainsi sa croissance (Zou *et al.*, 2018).

Les bactéries produisent aussi des bactériocines qui sont des toxines capables d'inhiber la croissance bactérienne ainsi que les défensines, les lectines de type C et les cathélicidines qui sont des peptides antimicrobiens (Poligné, 2011)

Chapitre I : Le microbiote intestinal

4.2- Fonctions neurologiques

4.2.1 Synthèse de neurotransmetteurs

95% de la sérotonine totale est synthétisée au niveau de l'intestin, d'une part par les cellules épithéliales et d'autre part par le microbiote. La sérotonine serait ainsi produite principalement par les bactéries *Akkermansia*, *Alistipes* et *Roseburia* retrouvées dans le microbiote intestinal. (Sullivan *et al.*, 2015).

D'autres neurotransmetteurs seraient produits au niveau intestinal comme le GABA puissant inhibiteur de l'influx nerveux, la dopamine, neuromédiateur ayant un rôle clé dans la régulation du comportement (attention, cognition, mémoire, etc.), le glutamate, ayant un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire, la noradrénaline, libérée en cas de stress et améliorant la vigilance et enfin, l'acétylcholine ayant une action au niveau du système nerveux central et périphérique (Corbes, 2021).

4.2.2 Axe microbiote- intestin -cerveau

Le terme d'axe microbiote-intestin-cerveau est apparu ces dernières années, faisant référence à un réseau d'information bidirectionnel. La communication entre le microbiote, l'intestin et le cerveau s'effectue par différentes voies comme la voie neurologique, la voie immunitaire ou encore la voie systémique par l'intermédiaire de la production de métabolites. (Cryan *et al.*, 2019)

- Premièrement, la voie neurologique est principalement réalisée par l'intermédiaire du système nerveux autonome, dont l'activité est modulée par les neurotransmetteurs. Il est aujourd'hui démontré que le microbiote intestinal est capable de produire de nombreux neurotransmetteurs comme la dopamine ou encore la sérotonine, pouvant directement ou indirectement agir au niveau du SNC (Mayer, 2011).

- Concernant la voie immunitaire, l'environnement inflammatoire de l'intestin est grandement influencé par le microbiote et plus particulièrement la sécrétion de cytokines. Une modulation du microbiote intestinal, à l'image de celle retrouvée dans le syndrome de l'intestin irritable, conduit à une activation de la réponse

Chapitre I : Le microbiote intestinal

immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale, une modification de la perméabilité intestinale et une dérégulation du système nerveux entérique.

- A propos de la voie métabolique, il est important de noter que les SCFA produits par les bactéries et véhiculés par l'intermédiaire de la circulation sanguine, sont capables de passer la BHE. Ces derniers sont indispensables à la régulation homéostatique de la microglie, cellules gliales résidentes du SNC ayant donc pour rôle d'assurer son immunité (Tirelle, 2020).

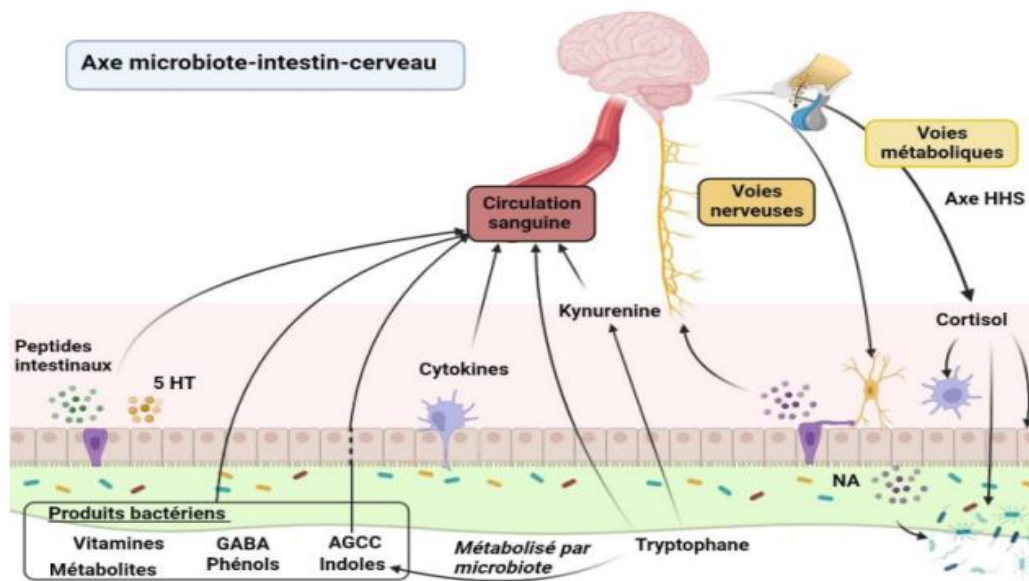


Figure07 : Les voies des communications qui relient le microbiome intestinal aux fonctions cérébrales (Briot, 2022)

Il existe de plus en plus de preuves qu'un microbiome intestinal déséquilibré a une influence sur le comportement via l'axe cerveau-microbiome intestinal et cette recherche renforce l'importance d'une vision holistique de la maladie mentale (Debra *et al.*, 2023).

4- La dysbiose

5.1 Définition de la dysbiose

Dans les conditions normales d'individus sains, il existe une communication et une Régulation croisée entre l'hôte et le microbiote dans l'intestin, ce qui crée un

Chapitre I : Le microbiote intestinal

équilibre homéostatique des bactéries afin que le tractus gastro-intestinal reste sain et exempt de prolifération de bactéries potentiellement pathogènes (Degruttola *et al.*, 2016). Lorsque la relation entre les membres du microbiote, les produits métaboliques et le système immunitaire de l'hôte est perdue, une dysbiose occure (Doré et Corthier, 2010).

La dysbiose intestinale se définit comme un état de « déséquilibre de la flore intestinale résultant de modifications de sa composition et pouvant être associées à certaines maladies ». Dans ce cas, la composition du microbiote se traduit par une proportion trop élevée d'espèces bactériennes pathogènes appelées pathobiontes et/ou par une insuffisante quantité de bactéries bénéfiques pour l'hôte nommées symbiontes. Le microbiote ne peut donc plus exercer ses fonctions de manière physiologique entraînant une rupture de la symbiose avec l'hôte (corblin, 2020).

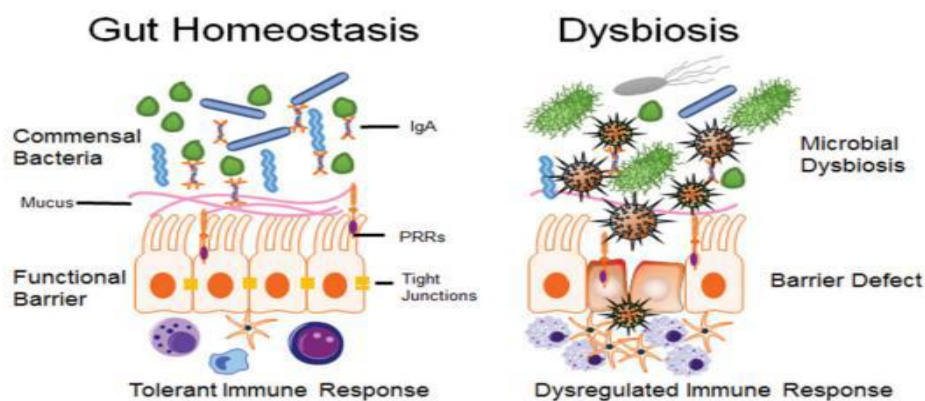


Figure 08 : Illustration de l'homéostasie intestinale et de la dysbiose (Wang et Roy, 2017).

5.2 Les différents types de la dysbiose intestinale

5.2.1 Dysbiose putréfensive

La métabolisation d'une alimentation riche en graisse, en viande et pauvre en fibres peut conduire à la production d'une importante quantité d'ammoniac, d'amines et de phénols à l'origine d'un inconfort digestif chez l'hôte (gaz, ballonnements intestinaux, douleurs intestinales, troubles du transit). La dysbiose générée est dite putréfensive car elle est caractérisée par une augmentation du nombre de bactéries putréfactives (*Bacteroides* en particulier) (Gagliardi *et al.*, 2018).

5.2.2 Dysbiose fermentative

Chapitre I : Le microbiote intestinal

La production réduite d'acide gastrique lors de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons par exemple peut être à l'origine d'une prolifération microbienne anormale au niveau de l'intestin grêle conduisant à un excès de fermentation bactérienne à ce niveau. On appelle cela une dysbiose fermentative. Elle est décrite chez les individus présentant le SCI (Magge et Lembo, 2012).

5.2.3 Dysbiose de susceptibilité

Elle est décrite lorsqu'il existe une réponse anormale de la part du système immunitaire hôte vis-à-vis des composants de la flore digestive. Cette réponse est en partie d'origine génétique. Elle est souvent rencontrée lors de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et apparentés (Gagliardi *et al.*, 2018).

5.2.4 dysbiose de sensibilité

Dans ce type de dysbiose, on retrouve une multiplication de pathobiontes qui dépend de bactéries probiotiques comptées en quantité réduite. Cette dysbiose est associée à une modification de la motilité intestinale et à un sur risque d'inflammation intestinale (Gagliardi *et al.*, 2018).

5.2.5- Dysbiose fongique

La dysbiose fongique est caractérisée par la multiplication d'espèces fongiques (dont *Candida*) favorisée par la consommation d'un régime riche en sucres et pauvre en fibres (Eaton et Howard, 1998).

5.3 Facteurs de risque de dysbiose intestinale

Les facteurs de risque de dysbiose sont décrits :

- Malnutrition
- Vieillesse
- Diabète/syndrome métabolique (Fernandes *et al.*, 2014),
- Le Stress
- Le traitement aux antibiotiques ou la prise d'autres médicaments (comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les laxatifs, les ralentisseurs de transit par exemple)
- Pathologie infectieuse digestive.

Chapitre I : Le microbiote intestinal

- Régime restrictif et le manque d'enzymes digestives plus ou moins associée à une intolérance alimentaire (intolérance au lait ou à la viande par exemple) (Gagliardi *et al.*,2018).

5.4 Pathologies associées

5.4.1 Pathologies digestives

A - Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin (MICIs) sont caractérisées par la présence de lésions inflammatoires pouvant toucher tout ou une partie du tube digestif. Les MICIs peuvent survenir à tout âge mais elles touchent plus fréquemment des personnes relativement jeunes ayant entre 20 et 40 ans. La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont les deux principales formes de MICI. L'étiologie des MICI est encore inconnue mais les études récentes indiquent que ces maladies inflammatoires chroniques sont multifactorielles. Des facteurs génétiques, environnementaux et microbiologiques peuvent être les causes principales des MICIs (Laib *et al.*,2021).

Les MICIs sont des pathologies idiopathiques chez les individus génétiquement prédisposés, mettant en cause un déséquilibre du système immunitaire et une composition modifiée du microbiote, également connu sous le nom de dysbiose (Huttenhower *et al.*,2014).

Dans la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI, les proportions des différentes populations bactériennes sont modifiées, la dysbiose est caractérisée par un déficit en certaines bactéries, telles que les *Faecalibacterium prausnitzii*, du groupe *Clostridium leptum* (Sokol *et al.*,2009), mais aussi par une augmentation des bactéries potentiellement pathogènes telles que *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis* (Tamboli *et al.*,2004), tandis que la concentration de bactéries bénéfiques du phylum Firmicutes est diminuée (Sokol *et al.*,2008). On note également au cours de la maladie de Crohn (MC), une augmentation des Entérobactéries et une diminution des Firmicutes (en particulier *Faecalibacterium Porausnitzii*) (Gevers *et al.*,2014).

B- Syndrome de l'intestin irritable SII

Chapitre I : Le microbiote intestinal

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble gastro-intestinal fonctionnel qui est caractérisé par un inconfort ou une douleur chronique abdominal (Williams, 2015) sans anomalie anatomique caractérisée, associée à des perturbations du transit intestinal constipation, diarrhée ou alternance des deux, qui sont plus marquées (Duboc *et al.*, 2016). Il a été montré que la maladie SII est à l'avantage d'une rupture d'homéostasie immunitaire et de l'inflammation locale (Lee et Bak, 2011).

La majorité des patients souffrant de la maladie ont été atteints d'infection aiguës intestinales dues aux espèces *Salmonella et Shigella* et à *Campylobacter jejuni* (Spiller, 2007).

L'existence d'une dysbiose a récemment été démontrée au cours du syndrome de l'intestin irritable. Ainsi, il a été rapporté une augmentation du rapport Firmicutes/Bacteroidetes via une augmentation des bactéries des genres *Ruminococcus*, *Dorea* et *Clostridium* et une diminution des *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et des *Faecalibacterium* (Rajilic et Stojanovic *et al.*, 2011).

5.4.2 Pathologies extra-gastrique

A- Obésité

L'obésité est l'un des problèmes de la santé publique qui touche au moins 400 millions de personnes (Angelakis, 2012). Elle est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle (Dolié, 2018). Associée à des troubles graves notamment le diabète, le cancer et les maladies cardiovasculaires (Ogden *et al.*, 2007 ; Hensrud *et al.*, 2006).

Une dysbiose intestinale peut causer l'obésité à cause d'une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle dû à la présence d'une proportion importante de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes* dans le microbiote fécal d'un homme obèse, contrairement à un homme mince qui son microbiote contient une proportion élevée de *Bacteroidetes*. Ces changements de la flore causent des perturbations de la barrière protectrice intestinal (Coppé, 2018 ; Corblin, 2020).

B- les allergies

L'allergie est un phénomène d'exagération pathologique de la réponse immunitaire, en particulier la réaction inflammatoire, face à un antigène généralement étranger à

Chapitre I : Le microbiote intestinal

l'organisme on parle plus précisément d'allergène dans le cas de l'allergie. Il s'agit d'une forme d'hypersensibilité. (Samoelle, 2011).

Certaines études semblent montrer un lien entre la modification de la flore intestinale et les facteurs déclenchant le risque allergique (Huffnagel, 2010).

Chez les patients atteints d'allergie une réduction du genre *Bifidobacterium* et *Bacteroides* ou des espèces *Lactobacillus rhamnosus*, *casei* et *paracasei* (Johansson *et al*, 2011). Alors que les genres *Clostridium*, *Staphylococcus aureus* et d'entérobactéries semblent augmenter dans plusieurs études (Bjorksten *et al*, 2001). Par ailleurs, une étude a aussi montré qu'une colonisation des souris par *Candida albicans* après un traitement par des antibiotiques peut provoquer le développement d'allergie respiratoire (Noverr *et al*, 2005) .

5.5 Approches thérapeutiques de la dysbiose

5.5.1 les probiotiques

A-Définition

Le terme probiotique dérivé du grec « pro bios », qui signifie littéralement « en faveur de la vie ». En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) officialisaient la définition du terme probiotique afin d'éviter toute dérive. Les probiotiques sont donc définis comme « des organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (Markowiak et Ślizewska, 2017).

Les probiotiques sont naturellement présents dans les aliments fermentés comme les laits et les yaourts fermentés, ou encore la choucroute. « Ils existent aussi sous forme de compléments alimentaires, ou beaucoup plus rarement de médicaments » (Prigent, 2019).

B- Classification des probiotiques

Il existe quatre grands groupes de probiotiques :

Chapitre I : Le microbiote intestinal

• Les ferments lactiques : Les *lactobacilles* sont des bacilles ou coccobacilles à Gram positif, asporulés, immobiles et se développent facilement en milieu acide. Leur croissance se fait généralement en conditions d'anaérobies, bien que certaines de ces bactéries soient anaérobies facultatives. Elles sont dépourvues de catalase et de nitrate réductase. La principale caractéristique que ces bactéries partagent est la production d'acide lactique ; Les *lactobacilles* produisent de l'acide lactique grâce à la fermentation des hexoses (glucose, galactose, fructose) ; La quantité d'acide lactique produite est variable suivant les espèces et la voie de fermentation employée (homofermentaire ou hétérofermentaire) (Biard, 2016).

• Les Bifidobactéries : Les *bifidobactéries* sont phylogénétiquement loin des bactéries lactiques, elles sont employées dans l'industrie agro-alimentaire pour la production et la conservation des aliments. Ce sont les premières bactéries à coloniser l'intestin du nouveau-né nourri au sein, et font partie de la flore intestinale avec une certaine dominance chez l'humain ; Les *bifidobactéries* se présentent sous forme des bâtonnets ramifiés à gram positif et présentant une organisation spatiale variable, elles peuvent être isolées ou s'assembler en chaînes ou amas. Immobiles et asporulantes, elles se développent en conditions anaérobies strictes (Monnet et al, 2008).

• Les levures de *Saccharomyces cerevisiae* est une levure d'origine naturelle, isolée à partir de l'écorce de lichées en Indochine dans les années 1920 par le microbiologiste français, Henri Boulard. Cette levure est utilisée comme médicament pour le traitement et la prévention de diverses affections digestives, notamment le traitement d'appoint de la diarrhée en complément d'une réhydratation orale (Abdellaoui et Amor, 2021).

• Autres bactéries sporulées, dont *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus* (Camilles, 2018).

C- Effets des probiotiques sur la santé

Les probiotiques ont montré des effets bénéfiques divers pour la santé humaine ; Le tableau ci-dessous résume les principaux effets des probiotiques sur la santé et les mécanismes supposés pour assurer ces effets.

Tableau III : principaux effets bénéfiques associés à la prise des probiotiques et les mécanismes supposés (Negpal et al., 2012)

Chapitre I : Le microbiote intestinal

Effets santé des probiotiques	Mécanismes d'action supposés
Protection contre les pathogènes entériques, notamment les infections à <i>Helicobacter pylori</i>	<ul style="list-style-type: none">- Activité antagoniste (compétition).- Stimulation du système immunitaire systémique.- Effet adjuvant augmentant la production d'anticorps.- Résistance à la colonisation et diminution de l'accès aux pathogènes (modification du pH, production de bactériocines, des peptides anti-microbiens ...).
Aide à la digestion du lactose	<ul style="list-style-type: none">-Les lactases bactériennes permettent le clivage du lactose en glucose et galactose assimilables.
Amélioration des rendements nutritionnels	<ul style="list-style-type: none">-Production de vitamines et absorption de minéraux
Lutte contre les maladies inflammatoires	<ul style="list-style-type: none">-Réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires lors de maladies de Crohn.
Les maladies chroniques de l'intestin (MICI)	<ul style="list-style-type: none">-Maintien de la rémission des symptômes lors de colites ulcéreuses et de pouchites.-Réduction des symptômes lors d'un syndrome de l'intestin irritable.

5.5.2 Les prébiotiques

A- Définition des prébiotiques

Chapitre I : Le microbiote intestinal

Il s'agit « d'ingrédients alimentaires qui influencent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens dans le colon, et qui améliorent ainsi la santé de l'hôte » (**Favre, 2004**).

Pour remplir ce rôle, le prébiotique obéit à trois critères (**Wang, 2009**) :

1. Il ne doit être ni hydrolysé, ni absorbé dans la partie supérieure du tractus gastrointestinal, de façon à pouvoir alimenter la microflore colique.
2. Il doit altérer positivement la composition ainsi que les activités de la microflore gastrointestinale, il doit être sélectivement fermenté par une ou un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques dans le côlon.
3. Il doit préférentiellement induire des effets bénéfiques pour la santé qui auront été démontrés chez des volontaires humains.

B- Effets des prébiotique sur la santé

Le tableau ci-dessous résume les principaux effets des prébiotique sur la santé et les mécanismes supposé pour assurer ces effets.

Tableau IV : Effets positifs des prébiotiques sur la santé (effets probables ou suspectés) (**Roberfroid et al., 2010**).

Effets des prébiotiques	Mécanismes des prébiotiques
Faible valeur calorique	Non-digestibilité et fermentation colique complète en lactate, acides gras à chaîne courte (acétate, propionate et butyrate) et gaz (CO ₂ , H ₂ , CH ₄)
Modulation de la flore intestinale	Fermentation sélective par le microbiote au détriment de la flore pathogène
Stimulation de l'absorption des Minéraux et réduction des risques d'ostéoporose	Acidification du milieu améliorant la solubilisation du calcium et du magnésium
Diminution des diarrhées	Fermentation sélective par le microbiote au détriment de la flore pathogène

Chapitre I : Le microbiote intestinal

	<ul style="list-style-type: none">-Production d'acides gras à chaîne courte stimulant l'absorption d'eau par le côlon
Diminution du risque du cancer du colon	<ul style="list-style-type: none">-Modulation du système immunitaire via le microbiote endogène-Production de butyrate régulant la prolifération des cellules altérées-Modulation du microbiote exhibant une faible activité enzymatique carcinogénique
Réduction des maladies inflammatoires de l'intestin	<ul style="list-style-type: none">-Effet possible à dose modérée sur le syndrome du côlon irritable-Réduction de la pouchite-Réduction de l'inflammation mucoale au cours de la colite ulcéraive-Réduction de l'inflammation et de l'activité de la maladie de Crohn
Prévention des infections intestinales	<ul style="list-style-type: none">Fermentation sélective par le microbiote endogène-Production d'acides gras à chaîne courte induisant un environnement acide-Modulation du système immunitaire via le microbiote

CHAPITRE II :

**Les maladies psychiques :
Schizophrénie, Dépression**

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

1-La schizophrénie

1. Définition de la schizophrénie

La schizophrénie est un trouble mental chronique, plus ou moins sévère selon les cas, et qui appartient à la classe des troubles psychiatriques qui affecte la pensée, les émotions et les comportements des personnes qui en sont atteintes. (**Drake et Mueser, 2001**)

La schizophrénie est le résultat d'une interaction de plusieurs éléments, notamment une sensibilité génétique, des anomalies dans l'architecture du cerveau et de son fonctionnement, ainsi que l'environnement familial. Bien qu'il n'existe aucun remède contre la schizophrénie, des programmes et des traitements sont disponibles pour aider à maîtriser les symptômes. La réduction de l'incompréhension et de la crainte du public face à la maladie peut contribuer à réduire la stigmatisation. (**Correll et al., 2022**)

2. Épidémiologie de la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique fréquente, touchant environ 0,7 à 1.3% de la population mondiale, (environ une personne sur 100). (**Source Internet**)

Selon une étude. Les pays développés sont plus touchés par la schizophrénie C'est aussi le cas des zones urbaines comparées aux zones rurales et, il a également été confirmé que les hommes sont plus concernés que les femmes.

la maladie se déclare le plus souvent à la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, entre 16 et 30 ans. Il existe cependant des formes d'apparition précoces et tardives. (**Ellul & Fond, 2016**).

Malheureusement, la réponse aux traitements n'est pas toujours efficace à 100 %, et c'est pourquoi il y a une surmortalité élevée avec 15% de suicides

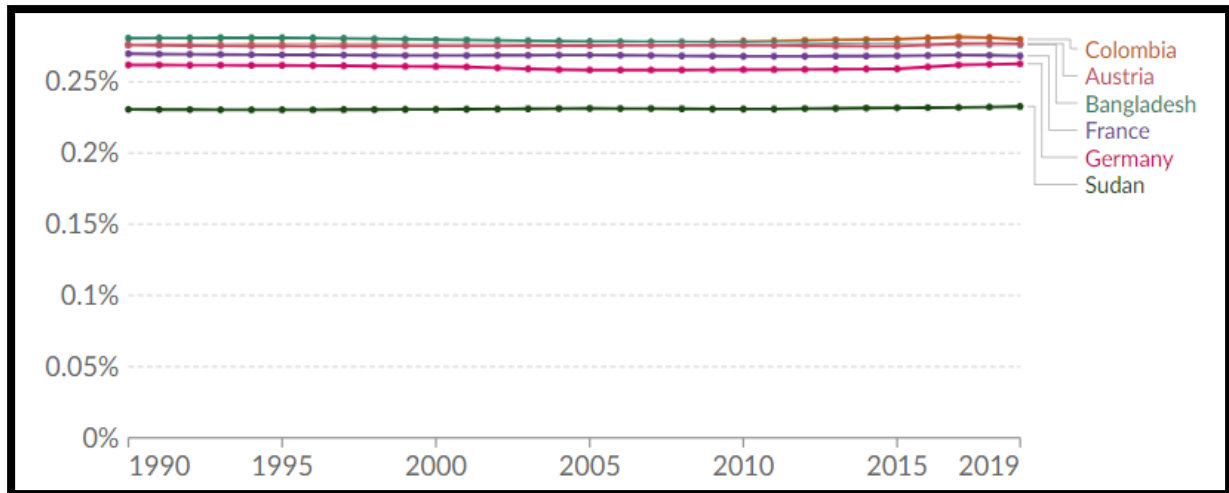


Figure 09 : Prévalence de la schizophrénie de 1990 à 2019 dans les pays les plus touchés par cette maladie (Ihme.2019).

3. Évolution de la schizophrénie

La schizophrénie débute souvent si graduellement qu'elle peut passer inaperçue pendant longtemps, tant pour les personnes touchées que pour les familles. Parfois, cependant, les symptômes se manifestent rapidement et sont plus faciles à reconnaître.

La schizophrénie comporte trois phases la phase prodromique (symptômes avant-coureurs de la maladie), la phase active et la phase résiduelle. Ces phases se succèdent généralement dans cet ordre et se répètent par cycles tout au long de la maladie, la durée de chaque phase variant d'une personne à l'autre

1.Phase prodromique Lorsque les symptômes se développent graduellement, la personne touchée commence à se désintéresser de ses activités habituelles et à s'isoler de ses amis et des membres de sa famille. Ses idées s'embrouillent, elle a de la difficulté à se concentrer et elle éprouve de l'indifférence et de l'apathie, préférant passer seule le plus clair de son temps. Il arrive aussi qu'elle fasse une fixation intense sur certains sujets ou idées (p. ex., sentiment de persécution, religion, célébrités). Ces comportements sont particulièrement contrariants pour la famille et les amis, qui ne se doutent souvent pas qu'ils sont causés par la

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

schizophrénie. Les symptômes en restent parfois là, mais cette phase est ordinairement suivie d'une phase active. (Colomer *et al.*,2019.)

2. phase active Durant la phase active (ou phase aiguë) de la maladie, la personne affiche généralement des symptômes de psychose, dont idées délirantes, hallucinations, distorsions de la pensée et troubles du comportement et de l'affectivité. Cependant, ces symptômes pouvant également être causés par d'autres troubles mentaux ou physiques, d'autres facteurs sont pris en compte dans le diagnostic de la schizophrénie. La phase active de la schizophrénie se manifeste le plus souvent après une phase prodromique, mais il arrive aussi que les symptômes de la phase active apparaissent subitement.

3. phase résiduelle Après une phase active, une fois les symptômes apaisés, la personne touchée devient souvent apathique, se replie sur elle-même et a du mal à se concentrer. Les symptômes de cette phase ressemblent à ceux de la phase prodromique. La phase active de la schizophrénie peut se manifester une ou deux fois dans la vie, mais il arrive aussi que la personne touchée par la schizophrénie connaisse de nombreux épisodes. Il est à noter qu'après chaque phase active, les symptômes résiduels ont tendance à s'amplifier, de sorte que la capacité de la personne à fonctionner normalement est de plus en plus compromise. C'est une des raisons pour lesquelles il est essentiel de faire en sorte d'éviter les rechutes (le retour des symptômes actifs) en suivant le traitement prescrit et le plan de rétablissement. (Fourcard,2020).

4. Diagnostic de la schizophrénie

Il n'existe aucun examen de laboratoire, examen d'imagerie ou examen physique permettant de diagnostiquer la schizophrénie. Cependant, ces types d'exams peuvent être employés pour écarter d'autres troubles ayant des symptômes semblables. Le diagnostic peut être posé par n'importe quel médecin, mais il est préférable qu'il le soit par un psychiatre ou un psychologue, car ces spécialistes de la santé mentale sont formés pour diagnostiquer les troubles mentaux et ils ont de l'expérience dans ce domaine. Les psychologues sont habilités à poser le diagnostic

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

et à dispenser une psychothérapie, mais seuls les psychiatres et autres médecins peuvent prescrire des médicaments. (Newell *et al.*, 2016)

Pour établir le diagnostic, le médecin ou le psychologue utilise un questionnaire afin de déterminer le mode de pensée et de comportement de la personne. Le recueil d'informations peut prendre une ou plusieurs séances. Le clinicien peut également recueillir des renseignements auprès de membres de la famille ou d'autres personnes qui connaissent bien les antécédents de la personne. (Peng Zheng *et al.*, 2019)

Il n'est pas facile d'établir le diagnostic, car il existe d'autres troubles ayant plusieurs caractéristiques semblables à celles de la schizophrénie (p. ex., hallucinations et idées délirantes), même s'il y a des différences importantes.

Deux classifications sont mondialement reconnues permettant aux médecins de s'accorder sur les symptômes et les bases du diagnostic, ce sont la Classification Internationale des Maladies (CIM-10, 10ème version) et la classification DSM du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

- Dans la classification CIM-10, le diagnostic de la schizophrénie est posé lorsqu'au moins un des symptômes est présent : - « écho de la pensée, pensées imposées, vol de la pensée, divulgation de la pensée, - perceptions délirantes, idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, - hallucinations dans lesquelles des voix parlent ou discutent du sujet à la troisième personne, - troubles du cours de la pensée - et symptômes négatifs » (Guinet, 2021)

-Le DSM V est la classification la plus utilisée car elle prend en compte, en plus des symptômes, l'évolution de la maladie. Les critères diagnostiques sont :

A. « : Symptômes caractéristiques : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :

1. idées délirantes

2. hallucinations

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

3. discours désorganisé (coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)

4. comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

5. symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté) (Li *et al.*,2020)

N. -B. : Un seul symptôme du Critère A est requis si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations consistent en une voix commentant en permanence le comportement ou les pensées du sujet, ou si, dans les hallucinations, plusieurs voix conversent entre elles.

C'est lors de ce bilan initial que tous les symptômes dont souffre le patient sont récapitulés ainsi que les comorbidités associées et les éléments biologiques de surveillance. (Zhang *et al.*,2020)

À la suite de ce bilan, pour établir la ligne de conduite thérapeutique, plusieurs examens complémentaires cliniques, biologiques et d'imagerie sont nécessaires. Les examens cliniques sont la taille, le poids, l'IMC, le périmètre abdominal et la tension artérielle. Les examens biologiques sont le bilan lipidique, la glycémie, le dosage des plaquettes, l'ionogramme, la créatinine ainsi qu'un électrocardiogramme et un test de grossesse. (Wójcik *et al.*,2020)

5. Les Formes les plus fréquentes de la schizophrénie

5.1 Schizophrénie paranoïde : la plus fréquente. Activité délirante prédominante, évolution par poussées entrecoupées de périodes de rémission ; assez sensible au traitement médicamenteux.

5.2 Schizophrénie hébéphrénique : début insidieux et précoce, évolution continue, dissociation et signes négatifs prédominants, impact sur l'adaptation sociale plus grand. (Saoud *et al.*.,2009).

5.3 Schizophrénie dysthymique (trouble schizo-affectif) : forme périodique, associe symptômes schizophréniques et maniaco-dépressifs, périodes de rémission ;

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

déficit moins important. Intérêt spécifique d'associer des médicaments régulateurs de l'humeur aux antipsychotiques.

5.4 Schizophrénie catatonique : peut mettre en danger vital à court terme (survenue possible de périodes d'immobilité et de mutisme total). (Granger & Naudin, 2006)

5.5 Schizophrénie simple : associe bizarrerie du comportement et marginalité, peu ou pas d'éléments délirants. (Besnier & coll. 2009)

6. Les symptômes de la schizophrénie

6.1. Les symptômes positifs Le terme « positif » reflète d'un excès par rapport au fonctionnement normal. Ce sont les symptômes répondant le plus favorablement aux antipsychotiques (AP). Il existe différents symptômes positifs, comprenant les délires et les hallucinations. Le délire peut être aigu ou chronique et n'est pas spécifique de la schizophrénie. Il existe différents thèmes de délires, les mécanismes sont également variables. Les hallucinations peuvent être psychosensorielles, sur toutes les modalités, ou intrapsychiques.

6.2. Les symptômes négatifs Les symptômes négatifs sont considérés comme une réduction des fonctions normales, un appauvrissement idéo-affectif. Ces symptômes sont les plus difficiles à traiter et participent à la perturbation du fonctionnement social. Les interventions psychosociales jouent un rôle important dans leur prise en charge étant donné une efficacité moindre des traitements 20 pharmacologiques sur ce groupe de symptômes. Parmi ces symptômes, on retrouve un émoussement des affects, une alogie, une apathie, une aboulie, un apragmatisme, une anhédonie, une clinophilie/claustromanie et un retrait social. (Kirkpatrick *et al.*, 2006)

6.3. Les symptômes de désorganisation Autrefois appelé syndrome de dissociation, le syndrome de désorganisation correspond à la perte de l'unité psychique entre idées, affectivité et attitudes. Ce syndrome est marqué par des manifestations affectant notamment les cognitions, les émotions et les comportements. Il peut se manifester par une diffluence du discours, notamment avec des barrages, une altération du système logique ou du langage, une

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

ambivalence affective, d'affects inappropriés, ou encore au niveau comportemental avec un maniérisme gestuel, des parakinésies, et, à l'extrême, un syndrome catatonique.

6.4. Les symptômes cognitifs Les symptômes cognitifs occupent une place importante dans la schizophrénie. Ils accompagnent l'évolution de la maladie et persistent le plus souvent malgré l'amélioration des autres symptômes. Il peut y avoir une atteinte des neurocognitions, aussi appelées « cognitions froides », comme la vitesse de traitement, la concentration, l'attention, la mémoire de travail, l'apprentissage verbal et visuel ou encore la planification. On retrouve aussi une atteinte des cognitions sociales, telles que le traitement des émotions, la théorie de l'esprit et le style attributionnel. (Golofast *et al.*, 2020).

6.5. Les symptômes thymiques Ils sont présents chez 80% des patients lors d'un premier épisode psychotique. Il peut avoir des symptômes maniaques ou dépressifs, ou encore la coexistence à un même instant de symptômes maniaques et dépressifs, entraînant un état mixte. Si la dimension thymique est présente de façon prolongée dans la symptomatologie du patient lors des phases actives et résiduelles de la maladie, on parlera de trouble schizo-affectif. (Gaillaerd *et al.*, 2018)

7. Les causes de la schizophrénie

On ne sait pas au juste ce qui cause la schizophrénie, mais comme c'est le cas pour la plupart des autres problèmes de santé mentale, les chercheurs supposent qu'une combinaison de facteurs biologiques et psychosociaux contribueraient à son développement.

Les causes précises de la schizophrénie étant encore méconnues, il n'est pas possible de prédire qui en souffrira. Cependant, on a découvert que certains facteurs augmentaient le risque de schizophrénie et ces facteurs ont donné lieu à deux types de théories.

7.1 Les théories biologiques

Selon les théories biologiques sur les causes de la schizophrénie :

- La génétique jouerait un rôle. (Fabi *et al.*, 2013)

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

- Les symptômes de la schizophrénie résulteraient d'un dérèglement chimique du cerveau (p. ex., perturbation des interactions dopamine-glutamate, deux neurotransmetteurs).
- Des différences structurelles ayant été observées dans le cerveau des personnes touchées par la schizophrénie, il est possible que ces différences soient la cause de la schizophrénie, mais il se pourrait également que la schizophrénie soit à l'origine de ces différences.
- Les recherches actuelles semblent indiquer que des troubles de développement du cerveau durant la période périnatale ainsi que durant l'enfance et l'adolescence pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de la schizophrénie. Ces troubles prépareraient le terrain à la schizophrénie, qui se manifeste généralement entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. (Liu, 2020)

7.2 Les théories psychosociales

Les événements stressants de la vie et autres facteurs psychosociaux accroissent le risque qu'une personne ayant une vulnérabilité génétique de développe la maladie. Selon les théories psychosociales sur les causes de la schizophrénie :

- Les personnes qui ont connu des épreuves douloureuses ou un traumatisme, en particulier durant l'enfance (p. ex., séparation prolongée d'avec leurs parents), ont un risque plus élevé de développer une schizophrénie par la suite. (Metzner, 2010)

- La consommation de cannabis chez les jeunes accroît le risque de schizophrénie ou de déclenchement précoce de la maladie chez les personnes qui y sont génétiquement prédisposées.

- Le fait d'être né ou d'avoir passé son enfance en milieu urbain plutôt qu'en milieu rural augmente le risque de développer une schizophrénie. (Cela pourrait être dû à des facteurs sociaux tels que l'isolement et le manque d'espace). (Simon *et al.*, 2019)

Les interactions de ces facteurs de risque dans l'étiologie de la schizophrénie n'ont pas encore été entièrement élucidées. La présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque ne signifie pas que la personne développera une schizophrénie.

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

Il semble donc que la schizophrénie ne soit pas attribuable à un facteur unique, mais qu'elle résulte de facteurs biologiques et psychosociaux aux interactions complexes. Les recherches sur les causes de la maladie se poursuivent et elles pourraient déboucher sur de nouveaux modes de diagnostic et de traitement (Vuksic *et al.*, 2018)

8. Physiopathologie de la schizophrénie

La schizophrénie est associée à un déséquilibre du microbiote intestinal, appelé dysbiose et la composition du microbiote des patients schizophrènes est différente de celle des personnes en bonne santé, ce qui pourrait entraîner une mauvaise perméabilité de la barrière intestinale et une inflammation chronique, contribuant aux symptômes de la schizophrénie.

De plus, chez les patients schizophrènes, la voie de la kynurénine (un composé impliqué dans la régulation de l'humeur et du comportement) pourrait être perturbée en raison de la dysbiose, car le microbiote intestinal pourrait altérer la neurochimie et la fonction neurologique en modulant le cycle glutamate – glutamine – acide γ -aminobutyrique (GABA). (Cryan & Dinan, 2012)

D'un côté les catabolites et neurotransmetteurs du tryptophane (GABA, glutamate et oxyde nitrique) sont connus sous le nom de modules intestin-cerveau associés à la schizophrénie et la dopamine produite par des micro-organismes est liée à la schizophrénie (Les niveaux de dopamine sont élevés chez les personnes schizophrènes, et les hallucinations sont souvent traitées avec succès par des médicaments qui réduisent l'activité dopaminergique) (Shen., *et al* 2018).

En outre, certaines bactéries intestinales particulières, telles que *Lactobacillus fermentum*, *Enterococcus faecium* et *Alkaliphilus oremlandii*, n'ont pu être trouvées que chez les patients atteints de schizophrénie. Certains microbiotes intestinaux étaient positivement corrélés à la gravité de la schizophrénie, comme *Lachnospiraceae*, *Veillonella*, *Collinsella*, *Lactobacillus*, *Succinivibrio* et *Corynebacterium*, tandis que d'autres étaient négativement corrélés à la

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

schizophrénie, comme *Coprococcus*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Adlercreutzia*, *Anaerostipes* et *Faecalibacterium*. (Yuan et al.,2018).

Enfin, il est important de noter que la relation entre la dysbiose et la schizophrénie est complexe et multifactorielle, impliquant probablement plusieurs espèces bactériennes et leurs métabolites.

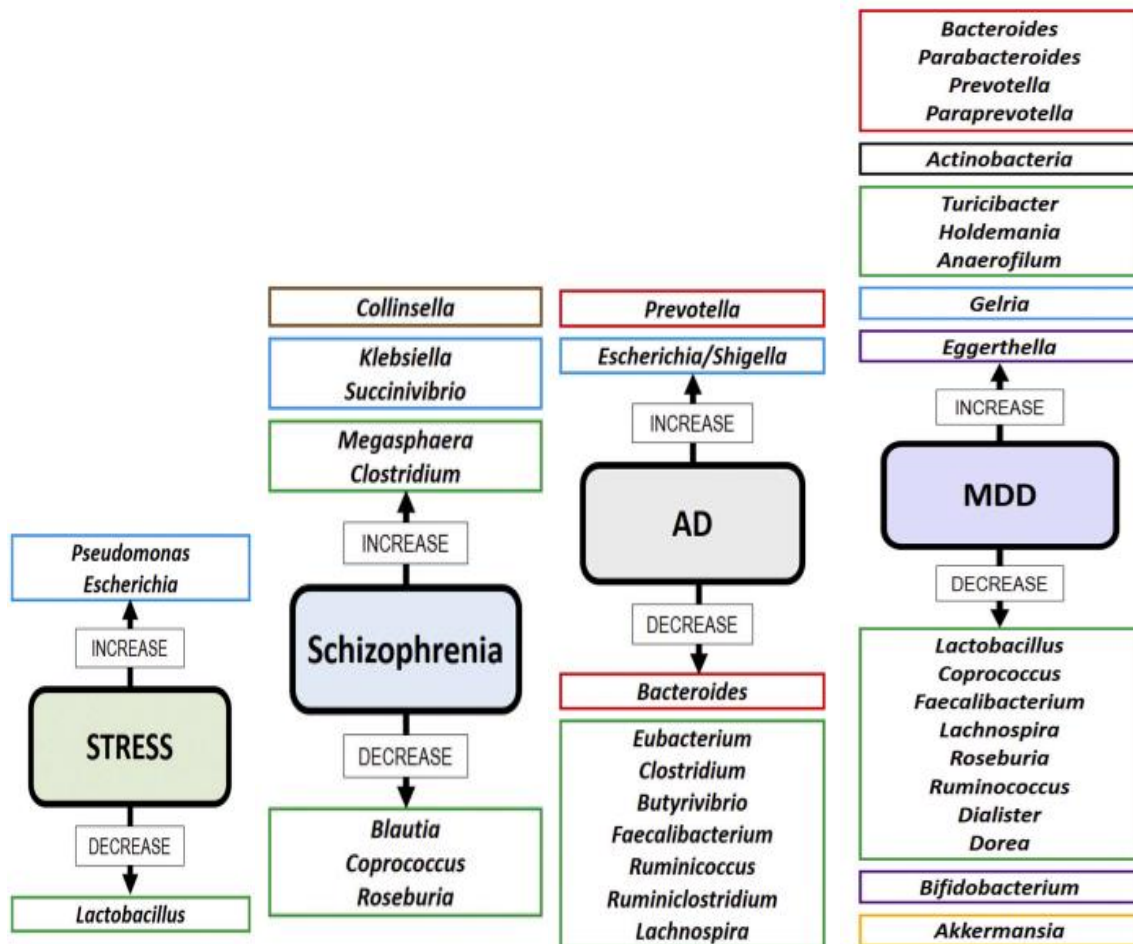


Figure 10 : Dysbiose du microbiote intestinal au niveau des genres, dans les troubles psychologiques : Stress ; Schizophrenia ; AD : Alzheimer's disease ;MDD : Trouble Dépressif Majeur.(Borrego-Ruiz & Borrego 2021)

9. Prises en charge de la schizophrénie

***Les objectifs du traitement sont multiples**

- Réduire ou éliminer les symptômes.
- Préserver les capacités cognitives et les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et à la qualité de vie.
- Prévenir les rechutes.
- Assurer une prise en charge globale du patient et un soutien de l'entourage.
- Assurer et engager des mesures psycho-éducatives pour le patient et/ou son entourage.

9.1 Les thérapies pharmacologiques

Les antipsychotiques (AP) représentent le traitement de première intention dans la schizophrénie. Le choix du traitement lors d'un épisode psychotique est très important car il a des conséquences sur la prévention des rechutes, le pronostic global de la maladie et la qualité de vie du patient. (Reid *et al.*, 2011)

Deux classes d'AP sont disponibles

- AP de première génération dits conventionnels (APC)
- AP de seconde génération dits atypiques (APA)

Ces deux classes sont différentes par leur profil pharmacologique, ce qui se manifeste par la fréquence de survenue des effets extrapyramidaux.

Les antipsychotiques conventionnels, par leur forte affinité et leur activité de blocage du récepteur dopaminergique D2 va être très fréquemment pourvoyeurs de syndromes extrapyramidaux. A l'opposé, les antipsychotiques atypiques, par leurs profils pharmacologiques plus variés, vont être moins fréquemment pourvoyeurs d'effets secondaires de type extrapyramidaux. (Schmidt *et al.*, 2015)

Les antipsychotiques atypiques sont :

- Amisulpride (Solian),

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

- Aripiprazole (Abilify),
- Clozapine (Leponex),
- Quétiapine (Xeroquel),
- Rispéridone (Risperdal),
- Palipéridone (Xeplion), (Source Internet)

9.2 Les thérapies non pharmacologiques

9.2.1. Les interventions psychothérapeutiques et psychosociales

La thérapie cognitivo-comportementale ou TCC est une thérapie validée scientifiquement qui vise à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité.

La TCC, portée sur les interactions entre pensées, émotions et comportement, aide à progressivement dépasser les symptômes invalidants et éviter la désocialisation.

Ces thérapies peuvent aborder des dimensions émotionnelles (angoisse, estime de soi, gestion du stress), sociales (hygiène de vie, motivation à entreprendre et aller vers les autres), ou encore médicales (réduire la consommation de substances psychogènes, éducation sur sa maladie). (Limosin, 2006)

9.2.2 La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) La stimulation magnétique transcrânienne répétée est une technique non invasive de stimulation des neurones corticaux par l'application d'un champ magnétique bref de haute intensité.

Dans la schizophrénie, les symptômes cible de la rTMS sont les hallucinations auditives résistantes, les symptômes cognitifs et les symptômes négatifs, bien que pour cette dernière catégorie la preuve de l'efficacité reste incertaine. Elle peut-être utilisée en traitement adjuvant en association avec un traitement antipsychotique (Guinet, 2021)

9.2.3 L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie

L'électroconvulsivothérapie (ECT) ou sismothérapie consiste en l'induction d'une

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

crise comitiale à visée thérapeutique, par l'administration d'un stimulus électrique de fréquence variable, au moyen d'électrodes appliquées sur le scalp. Cette technique est indiquée dans la dépression sévère, le trouble bipolaire et la schizophrénie. Dans cette dernière indication, les ECT sont réservés aux formes sévères ou résistantes, aux patients souffrant de formes catatoniques, désorganisées ou associées à des troubles de l'humeur ou bien lorsque les traitements pharmacologiques sont insuffisamment inefficaces. (Fond & Chevalier.2016)

9.3 La transplantation fécale

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une approche thérapeutique prometteuse pour le traitement de la schizophrénie, en particulier pour les patients présentant des troubles dépressifs (Kassam *et al.*, 2013)

Cette méthode est basée sur le fait que le microbiote intestinal des patients schizophrènes semble être différente de celui des témoins, et que cette dysbiose pourrait être à l'origine de la mauvaise perméabilité de la barrière intestinale et de l'inflammation chronique

Le fonctionnement de la TMF dans le traitement de la schizophrénie repose sur :

-la Réparation de la dysbiose : La TMF vise à rétablir un équilibre entre les bactéries et autres microorganismes présents dans l'intestin, en remplaçant le microbiote défectueux des patients par un microbiote sain (Nakajima *et al.*,2015)

- la Modification de l'environnement intestinal : La TMF peut aider à réduire l'inflammation intestinale et à améliorer la perméabilité de la barrière intestinale, ce qui pourrait contribuer à réduire les symptômes dépressifs et améliorer la qualité de vie des patients

Les premiers résultats sont encourageants, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et la sécurité de cette approche thérapeutique (Rakotonirina *et al.*,2022)

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

La TMF peut être réalisée par lavement ou sonde nasogastrique. La procédure est généralement réalisée en milieu hospitalier et sous surveillance médicale stricte. Avant la transplantation, les selles du donneur sont préparées et filtrées pour éliminer les agents pathogènes et autres contaminants. Les selles sont ensuite mélangées avec une solution saline stérile et introduites dans le tube digestif du patient

La possibilité de créer un microbiote synthétique composé des phyla nécessaires et suffisants est également envisagée pour éviter tout risque infectieux (notamment viral).

La TMF est une procédure relativement nouvelle et n'est pas dénuée de risque. Les effets secondaires possibles incluent des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées. (Lassiaz .2023)

9.4 Schéma récapitulatif de la prise en charge de la schizophrénie

Le VIDAL Recos a fait la synthèse du guide ALD n° 23 de la HAS, du DSM-V et des lignes directrices pour déterminer un arbre décisionnel de la prise en charge de la schizophrénie avec les données que nous connaissons actuellement sur la physiopathologie

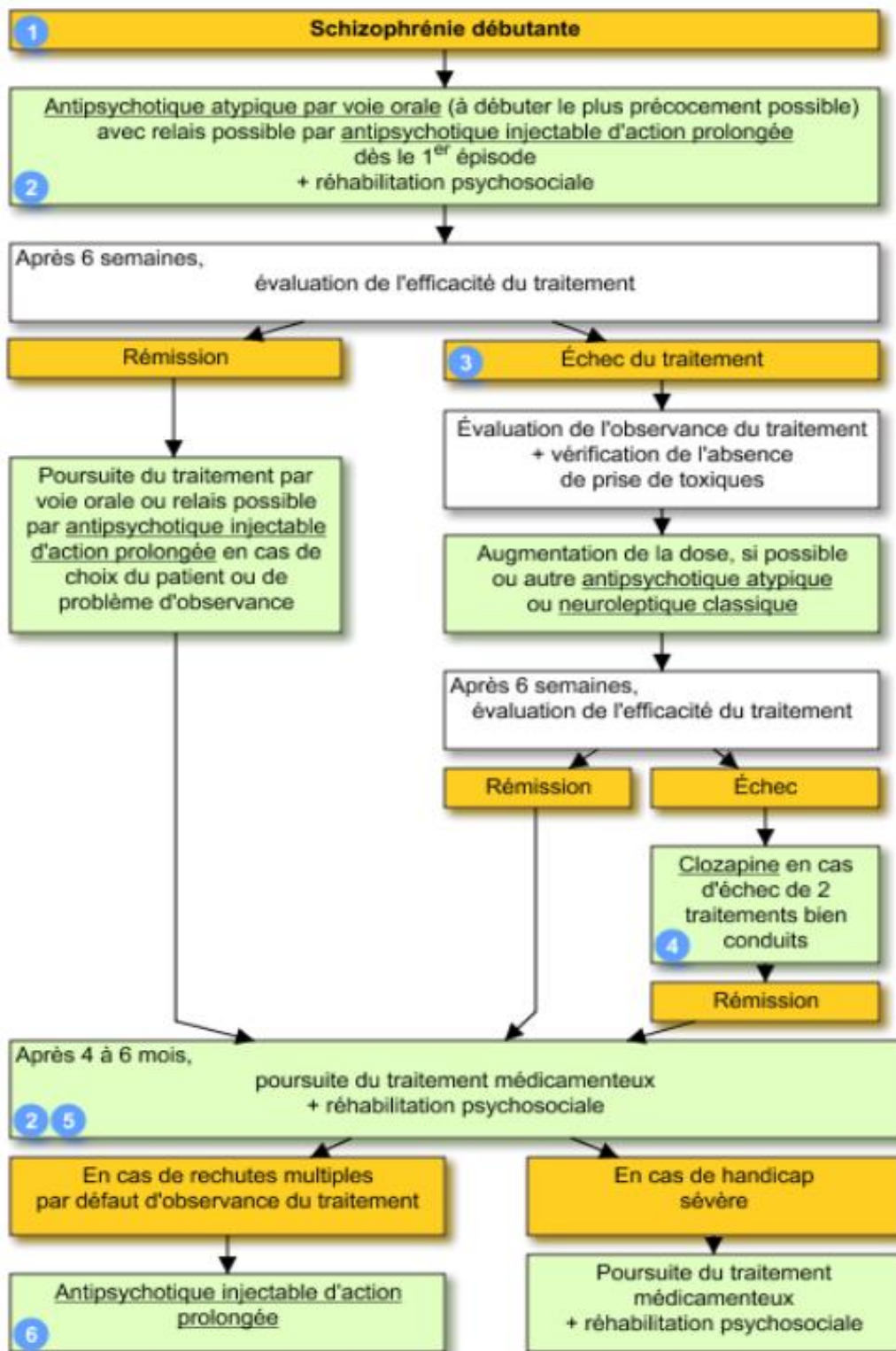


Figure 11 : prise en charge de la schizophrénie selon les recommandations de 2021(Saez.2021).

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

2- La dépression

1- Définition de la dépression

La dépression ou trouble dépressif majeur se définit comme un trouble de l'humeur qui résulte d'interaction entre des facteurs biologiques, sociaux, personnels et psychologiques. Il s'agit de l'une des affections psychiatriques la plus fréquente qui correspond à un état psychique pathologique associant une modification de l'humeur ainsi qu'un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice (Corblin.2020).

L'épisode dépressif majeur se manifeste par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt durant deux semaines minimum associée à au moins quatre autres symptômes de dépression comme les troubles du sommeil, la perte ou le gain de poids, la fatigue, le ralentissement psychomoteur ou l'agitation ou encore le sentiment de culpabilité (Hannelore.2004).

À l'échelle mondiale, environ 280 millions de personnes souffrent de dépression. Cette dernière est 50 % plus courante chez la femme que chez l'homme. Dans le monde, plus de 10 % des femmes enceintes et des femmes qui viennent d'accoucher souffrent de dépression. Plus de 700 000 personnes se suicident chaque année A cause de la dépression (Source Internet).

2- Classification des différentes formes de la dépression

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

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

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

L'évolution du trouble dépressif majeur permet de définir la dépression unipolaire qui est caractérisée de phases de dépressions entrecoupées de phases de rémission avec une humeur normale ainsi que la dépression bipolaire se traduisant par des épisodes de dépression alternant avec des épisodes maniaques. Dans ce dernier cas, le traitement sera orienté sur des médicaments plutôt normothymiques ou thymorégulateurs. (Kosel et al.,2012)

On peut aussi distinguer dans les classifications, les dépressions dites de l'adolescent, du sujet âgé, saisonnière ou encore du post-partum. En effet, l'adolescence est une période de grand changement où le travail psychique est important exposant à un risque de développer notamment des épisodes dépressifs sous des formes masquées. Chez le sujet âgé, la dépression se manifeste par des plaintes de douleurs somatiques et des changements de comportement. La dépression saisonnière est un trouble dépressif survenant à la période de l'automne-hiver du fait du changement de saison et résultant d'une modification hormonale en réponse à la baisse de luminosité. La dépression du post-partum chez la femme fait suite à un accouchement dans une période de quelques semaines à quelques mois en raison de changements hormonaux brutaux et de facteurs émotionnels. Elle se manifeste par des craintes d'être seule ou encore de mal s'occuper de son enfant (Coryell.2018).

3- Clinique

Cliniquement, les patients atteints de troubles dépressifs peuvent souffrir :

- D'apathie (état d'indifférence), d'asthénie.
- De profonde tristesse.
- Une modification du poids initial (gain ou perte de poids significatif) et de l'appétit (perte ou augmentation de l'appétit).
- Des troubles du sommeil (insomnie ou au contraire hypersomnie).
- De troubles du comportement (agitation, agressivité, dévalorisation, isolement).
- Des troubles cognitifs (perte de mémoire, troubles de la concentration).

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

- D'anxiété.
- D'idées noires pouvant conduire au suicide.
- Douleurs, fatigabilité musculaire, myalgies (source internet).

4- Diagnostic

Il est basé sur des éléments cliniques et les critères diagnostiques regroupent un ensemble de nombreux symptômes. Ils sont répertoriés selon la CIM-10, considérée comme la classification de référence ou le DSM-V, utilisée en clinique et à des fins de recherche. Ces différents critères diagnostiques et symptômes associés sont indiqués dans le tableau suivant.

Tableau V : Critères diagnostiques de l'épisode dépressif d'après la CIM-10 et le DSM-5 (Hell.2015).

Critères diagnostiques de la CIM-10	Critères diagnostiques du DSM-5
Symptômes principaux	1-Humeur dépressive
1-humeur dépressive	2-Perte d'intérêt et absence de joie
2-perte d'intérêt	(Un des deux symptômes obligatoire)
3- fatigabilité élevée	3-Fatigue ou perte d'énergie
Symptômes secondaires	4- Réduction de la capacité à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions
1-concentration et attention diminuées	5-sentiments de nullité ou sentiments de culpabilité démesurés
2-estime de soi et confiance en soi réduits	6-Pensées de mort ou de suicide, tentative de suicide ou planification de suicide
3-sentiments de culpabilité ou dévalorisation	7-Perte de sommeil ou sommeil accru
4-perspectives d'avenir négatives et pessimistes	8-Importante perte ou prise de poids, ou augmentation de l'appétit
5-pensées suicidaires ou actes suicidaires	9-agitation psychomotrice ou ralentissement
6-troubles du sommeil	
7-appétit réduit	

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

Au moins deux symptômes principaux et deux symptômes secondaires présents pendant au moins deux semaines	Au moins cinq symptômes listés (incluant un symptôme obligatoire) présents pendant au moins deux semaines
--	---

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

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

La sévérité du trouble est indispensable à évaluer lors du bilan diagnostique. Elle se base sur des critères définis par la CIM-10 et par le DSM-V regroupés en trois niveaux : léger, modéré et sévère. Ils sont établis selon le nombre et l'intensité des symptômes ainsi que sur leur retentissement dans la vie sociale et professionnelle du patient tels que présentés dans la figure suivante (Cowppli et al., 2017).

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

Tableau VI : Critères définissant un épisode dépressif caractérisé léger, modéré ou sévère (Has.2017)

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

Par ailleurs, un bilan biologique est recommandé et sera nécessaire pour exclure du diagnostic des pathologies somatiques sous-jacentes responsables de troubles dépressifs. Sur le bilan sera réalisé notamment la NFS (numération formule sanguine), le taux de TSH, un ionogramme, un dosage sérique de la vitamine B12 et des folates. Un dépistage de la prise de drogues peut être effectué dans certains cas également (Coryell.2018).

5- Physiopathologie de la dépression

L'origine de la dépression serait ainsi multifactorielle avec un dysfonctionnement de tout un ensemble de facteurs qui interagissent ensemble en passant de la composante génétique aux facteurs environnementaux, sociaux, psychiques ainsi qu'aux facteurs biologiques. Ainsi, cela explique l'importance et la nécessité d'une

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

prise en charge multiple en associant des traitements médicamenteux, notamment les antidépresseurs, à des traitements non médicamenteux tels que la psychothérapie.

4.1 Facteurs génétiques

La dépression est liée à l'interaction complexe de nombreux agents dont les facteurs génétiques.

Nombre d'études ont démontré qu'il existe des « gènes de prédispositions », préférant donc raisonner en termes de « vulnérabilité », c'est-à-dire de gènes qui exposeraient à un risque d'apparition de dépression en interaction avec l'environnement.

Le poids des facteurs génétiques est estimé à environ 30 %. Il n'existe pas à proprement parler de « gènes de la dépression », mais plutôt de régions situées sur l'ADN capables de transmettre une « vulnérabilité à la dépression ». Ces régions correspondent à des allèles qui se distinguent par leur séquence et expliquent ainsi des différences de fonctionnement dans le développement de la physiologie cérébrale, pouvant créer une fragilité individuelle.

D'importants travaux ont été réalisés sur le sujet, notamment l'étude de Caspi qui a démontré qu'un polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HT) pouvait moduler l'influence des événements de vie stressants ou de l'environnement sur la vulnérabilité à la dépression. (Caspi.2003)

Cette étude a comparé des populations porteuses de la variation génétique à une population non porteuse, sur une durée de plus de 20 ans.

Les auteurs ont ainsi constaté qu'en cas d'exposition à des événements de vie stressants, les individus porteurs de la mutation présentaient davantage de dépressions, de symptômes dépressifs ou de tendances suicidaires que les individus non porteurs.

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

Cette étude fournit donc les preuves d'une interaction gène-environnement : les réponses aux agressions extérieures sont donc modulées par la constitution génétique de chaque individu (Gorwood.2009).

4.2 Facteurs biologiques

4.2.1- Théories neurobiologiques

L'étiologie neurobiologique de la dépression repose sur le fait que l'humeur est régulée par l'activité cérébrale. Différentes théories ont été explorées dont celle d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs cérébraux impliquant le système monoaminergique et celle impliquant les systèmes neuroendocriniens.

A- L'hypothèse monoaminergique

Les chercheurs ont découvert des relations entre la dépression et le fonctionnement de trois neurotransmetteurs : la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Ces neurotransmetteurs sont des composés chimiques libérés par les neurones. Ils régissent les émotions, le stress, le sommeil, l'appétit et la sexualité.

Rappelons le mode de fonctionnement des transmissions de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine ainsi que le rôle joué par ces deux molécules :

- synthétisées à partir d'acides-aminés : la tyrosine (NA) et le tryptophane
- libérées par des vésicules synaptiques, puis fusionnées avec la membrane cellulaire,
- recaptées avant la synapse par des transporteurs spécifiques,
- dégradées par des enzymes : les monoamines oxydases (MAO) [dans la mitochondrie, NA], et par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) [intracellulaire, NA]. (Rote.2009)

L'hypothèse monoaminergique postule que la dépression correspond à un déficit des transmissions noradrénergiques (NA) et sérotoninergiques (5HT)

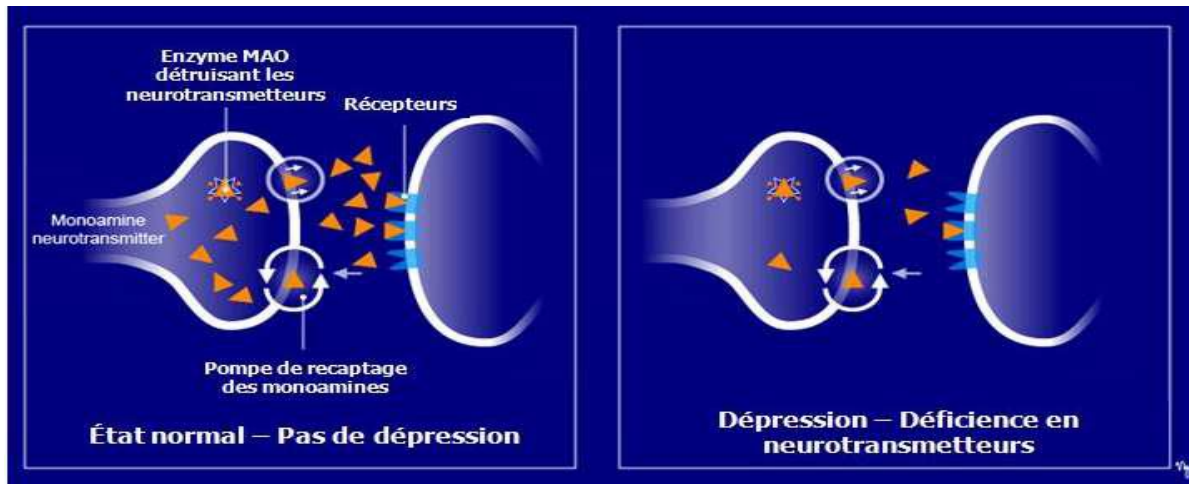


Figure 12 : Hypothèse monoaminergique dans la dépression d'après Stahl (Stahl.2019).

1- Le système noradrénergique est impliqué dans la régulation de différentes fonctions au niveau :

- du cortex frontal : régulation de l'humeur.
- du cortex préfrontal : régulation de la cognition, de l'attention, de la mémoire
- du cortex limbique : régulation des émotions, de la fatigue et de l'agitation.
- du cervelet : régulation de la motricité.

Il va de soi qu'une dégradation de la transmission noradrénergique au niveau central va entraîner l'apparition de symptômes de la dépression, comme une altération de l'attention, des problèmes de concentration, un ralentissement psychomoteur, de la fatigue, de l'apathie.

2- Le système sérotoninergique est impliqué dans la régulation de différentes fonctions au niveau :

- du cortex frontal : régulation de l'humeur,
- des ganglions de la base : régulation de la motricité, obsessions, compulsions,

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

- du cortex limbique : régulation de l'anxiété, troubles paniques,
- de l'hypothalamus : régulation de l'appétit et du comportement alimentaire,
- du tronc cérébral : régulation du sommeil.

Ainsi, une altération de la transmission sérotoninergique au niveau central contribue également à l'apparition de symptômes de la dépression comme l'anxiété, les troubles du sommeil, les compulsions, les obsessions, les troubles alimentaires, les troubles de l'humeur.

Les chercheurs ont donc conclu que la dépression était provoquée par un déficit en noradrénaline et en sérotonine. (Id.2015)

B- Théories neuro-endocriniennes

Chez les sujets atteints de dépression, une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA) a été observé.

En cas de dépression, l'hypothèse d'un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif de l'axe HPA a été posée, car le cortisol est incapable de freiner la production d'ACTH et de CRH. Ceci s'expliquerait par le stress qui entraîne une sécrétion accrue de CRH qui engendre donc une hyper-sécrétion d'ACTH et de cortisol. Secondairement, les surrénales vont donc s'hypertrophier (Étain.2018).

L'ensemble de ces anomalies va entraîner une désensibilisation des récepteurs hypophysaires au CRH. Alors que les concentrations d'ACTH se normalisent, c'est la désensibilisation des récepteurs hypothalamiques et hypophysaires au cortisol qui va provoquer une hypercortisolémie (très souvent présente chez les personnes atteintes de dépression).

Nemeroff et al, ont montré que l'hyperplasie des surrénales dans la dépression pourrait correspondre à un indice des épisodes dépressifs accumulés dans l'existence (Nemeroff et al.,1992). La découverte d'une hyperplasie de l'hypophyse par Krishna et al chez les personnes atteintes de dépression vient renforcer cette hypothèse (Krishna et al., 1991).

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

4.2.2 La dysbiose intestinale

La dépression est associée à un déséquilibre du microbiote intestinal, et la composition du microbiote des patients atteints des troubles dépressifs est différente de celle des personnes en bonne santé, ce qui pourrait entraîner une mauvaise perméabilité de la barrière intestinale et une inflammation chronique.

Sur modèle murin, un stress chronique réalisé en privant les souris de sommeil et en les mettant en contact 2h par jour avec des souris agressives pendant une semaine a réduit l'abondance de certaines bactéries comme *Coprococcus*, *Pseudobutyrvibrio* et *Dorea* et a augmenté le développement d'espèces comme *Clostridium* (Bailey et al.,2011).

Dans une autre étude, des souris soumises à une anxiété et une dépression chronique souffraient aussi d'une modification de leur microbiote. En effet, on retrouvait une augmentation des bactéries pro inflammatoires, telles que *Streptococcus* et une diminution des bactéries productrices de butyrate, telles que les espèces *Roseburia* et *Lachnospiracées* (Gao et al.,2018).

L'altération du microbiote accentue quant à elle l'inflammation digestive, la perméabilité intestinale et la production de cytokines pro-inflammatoires (van et al.,2018).

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

Il convient de noter que la croissance de bactéries anaérobies facultatifs se fait au détriment de bactéries appartenant au phylum des *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, déséquilibrant d'autant plus le microbiote. (Hughes et al.,2017)

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

6- Prise en charge et stratégies thérapeutiques

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

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

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

6.1 La psychothérapie

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

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

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

6.1.1 La psychothérapie de soutien

Les séances de psychothérapie de soutien se déroulent généralement par un échange verbal en face à face entre le patient et le soignant. L'objectif est de permettre au patient de trouver ses propres solutions aux problèmes qu'il mettra en lumière lui-même.

Le praticien le guidera de façon positive afin de mieux se connaître. Le but de cette psychothérapie est de valoriser le patient (source internet)

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

6.1.2 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

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

La durée des séances est généralement d'une heure maximum sur une durée de 12 semaines (la durée pourra être réévaluée en fonction des besoins du patient) (Sladana.2017).

6.2 Les traitements antidépresseurs

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

Il existe 5 classes de traitements antidépresseurs :

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

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) font partie des traitements de première intention de l'épisode dépressif caractérisé, d'intensité modérée ou sévère compte tenu de leur bonne tolérance (Corbes, 2021) On retrouve le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline. Il est important de noter qu'à l'exception du citalopram et de l'escitalopram, les ISRS inhibent le cytochrome P450 (et plus particulièrement la fluvoxamine, la paroxétine et la fluoxétine) justifiant d'être vigilant en cas de polymédication.

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

6.2.2 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) font également partie des traitements de première intention de l'épisode dépressif

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

caractérisé d'intensité modérée ou sévère. On retrouve la duloxétine, le milnacipran et la venlafaxine.

L'effet antidépresseur apparaît au bout de 2 à 4 semaines et la durée de traitement est généralement de 6 mois (Corbes ,2021)

6.2.3 Les imipraminiques ou tricycliques

Les antidépresseurs imipraminiques (tricycliques) font partie des traitements de seconde intention en raison de leur risque de toxicité cardiovasculaire. Ils sont généralement utilisés en cas d'échec des traitements de première intention. On retrouve dans cette classe l'amitriptyline, l'amoxapine, la clomipramine, la dosulépine, la doxépine et l'imipramine. Les effets indésirables majeurs sont de type cholinergiques (caractérisés par une rétention urinaire et une sècheresse buccale) et de type cardiaque avec le risque d'apparition de troubles du rythme (Corbes ,2021)

6.2.4 Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) regroupent les IMAO sélectifs de type A avec le moclobémide et les IMAO non sélectifs avec l'iproniazide. Grâce à leur AMM, ils sont utilisés en cas d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés. Ils ne sont prescrits qu'en cas d'échec des autres thérapeutiques et en dernier recours suite à leurs risques d'interactions médicamenteuses et de problèmes de tolérance (Corbes.2021)

6.2.5 Les « autres antidépresseurs »

La classe des « autres antidépresseurs » regroupe des molécules ayant des mécanismes d'action différents des molécules citées précédemment. Toutes ces molécules ne sont pas recommandées pour les mêmes niveaux d'indication dans la prise en charge des troubles dépressifs. Au même niveau que les ISRS et les IRSNA, la miansérine et la mirtazapine sont utilisées en première intention lors d'un épisode dépressif modéré à sévère.

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

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

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

6.3 Traitements physiques

6.3.1 Electroconvulsivothérapie (ECT)

L'ECT est un traitement consistant en l'administration d'un courant électrique transcrânien de faible intensité provoquant une crise tonico-clonique généralisée, lors d'une anesthésie générale de courte durée. Son indication est proposée dans le cadre:

- D'épisodes dépressifs sévères résistant aux traitements médicamenteux et psychothérapeutiques ou en cas de contre-indication aux antidépresseur
- D'épisodes dépressifs caractérisés avec pronostic vital (guilbaud.2021).

6.3.2 Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) correspond à la stimulation des neurones du cortex cérébral par utilisation de champs magnétiques brefs et de haute intensité. L'efficacité de cette méthode est en cours d'évaluation (guilbaud .2021).

6.4 La transplantation fécale

La transplantation fécale est une technique qui repose sur l'administration d'une suspension bactérienne obtenue à partir des selles d'un individu donneur sain, dans le tractus intestinal d'un patient atteint d'une dysbiose intestinale. Le but est de restaurer la composition du microbiote qui sera similaire à celle du donneur sélectionné par implantation d'un microbiote intestinal sain (Fond et Chevalier,2016).

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

Le lien entre l'intestin et le cerveau ainsi que la modification de la flore intestinale constatée chez les patients atteints de dépression permettent alors d'évoquer l'idée d'utiliser la transplantation fécale en thérapeutique. Elle pourrait corriger la dysbiose intestinale et ainsi améliorer les symptômes dépressifs. Des études ont déjà révélé sur ce principe que le transfert du microbiote intestinal de souris dépressives à des souris axéniques avait induit un comportement dépressif. À l'inverse, l'introduction d'un microbiote chez des souris axéniques, anxieuses et déprimées a entraîné une amélioration de leur comportement (**Bastianssen *et al.*, 2019**).

Chapitre II : Les maladies psychiques : Schizophrénie, Dépression

6.5 Schéma récapitulatif de la prise en charge des troubles dépressifs

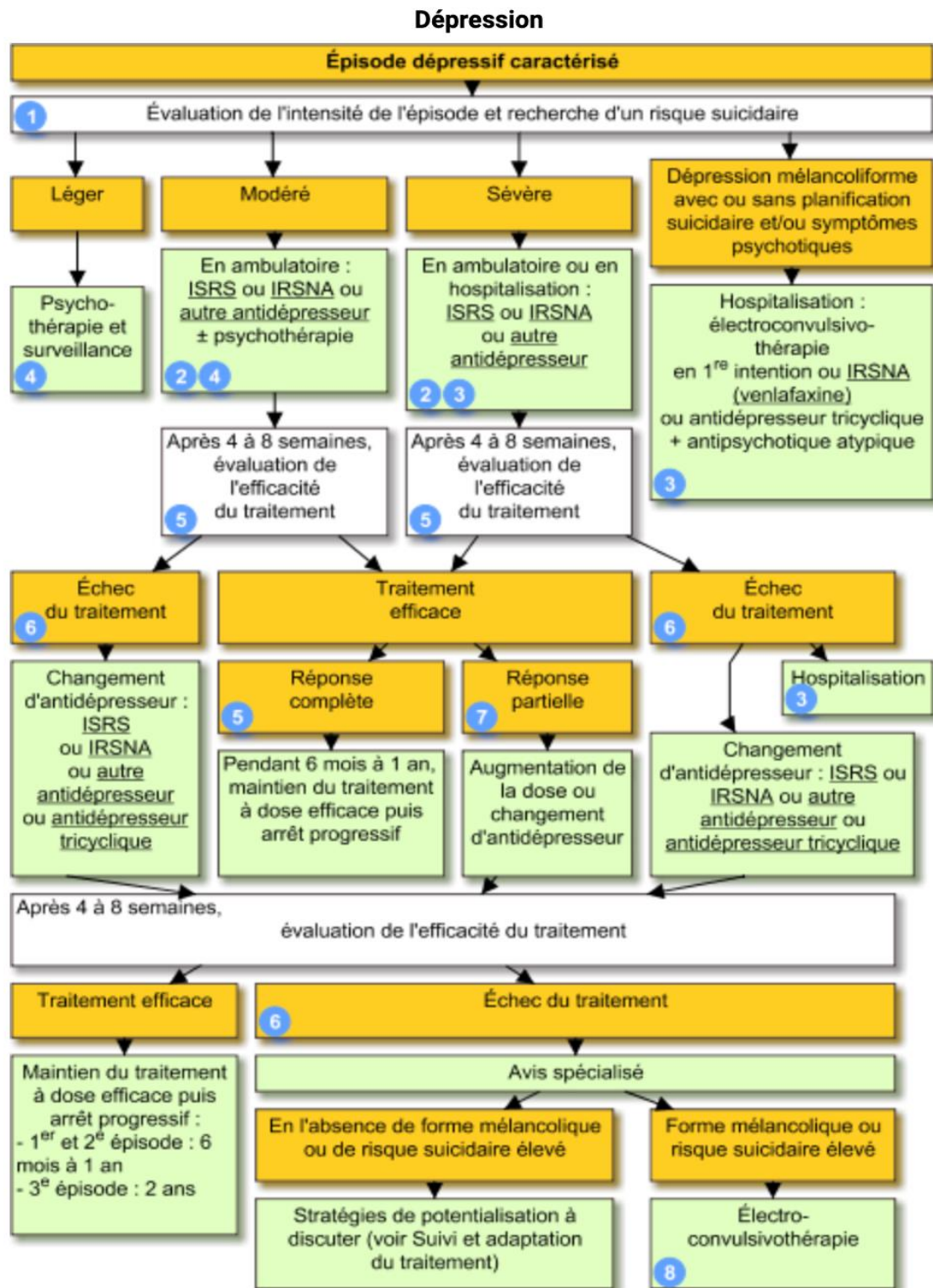


Figure 13 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dépression (Corbes.2020)

CHAPITRE III :

**Répercussion de la dysbiose du
microbiote intestinal sur la santé
psychique**

1- L'incidence de la dysbiose intestinale sur la santé psychique

Dans ce chapitre, nous allons vous présenter les éventuelles répercussions de la dysbiose du microbiote intestinal sur les maladies psychiques.

L'axe cerveau-intestin-microbiote a été présenté comme un nouveau paradigme en neurosciences, qui pourrait être pertinent pour la maladie mentale. Les mécanismes de transmission du signal dans l'axe cerveau-intestin-microbiote sont complexes et impliquent des communications bidirectionnelles qui permettent aux microbes intestinaux de communiquer avec le cerveau et au cerveau de communiquer avec les microbes.

Selon les études de Dinan et collaborateurs (**Dinan & Cryan,2012**) la plupart des études publiées dans le domaine sont précliniques et il y a jusqu'à présent un manque d'études cliniques. Des études préliminaires menées auprès de populations psychiatriques soutiennent l'hypothèse d'une dysbiose dans certaines conditions, mais les études sont souvent à petite échelle et entachées de variables confusionnelles potentielles. Des études précliniques soutiennent l'idée selon laquelle les psychobiotiques « bactéries qui, lorsqu'elles sont ingérées en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé mentale » pourraient être utiles dans le traitement de certains patients souffrant de problèmes de santé mentale. À ce jour, nous ne disposons d'aucune étude bien menée auprès de populations cliniques, bien qu'il existe quelques études menées auprès de volontaires sains. Il a été démontré qu'un cocktail de probiotiques modifie l'activité cérébrale, comme le montre l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, et que *Bifidobacterium longum* modifie l'activité électrique du cerveau.

Selon l'étude de Nikolava et collaborateurs (**Nikolava et al., 2021**), par le biais d'une méta-analyse globale et mise à jour des altérations du microbiote intestinal dans les populations psychiatriques adultes. Un total de 59 études cas-témoins évaluant la diversité ou l'abondance des microbes intestinaux dans des populations adultes souffrant de trouble dépressif majeur, de trouble bipolaire, de psychose et de schizophrénie, d'anorexie mentale, d'anxiété, de trouble obsessionnel compulsif, de

CHAPITRE III : Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique

trouble de stress post-traumatique ou de déficit d'attention /trouble d'hyperactivité ont été effectués.

Cette étude méta génomique du microbiote intestinal a révélé que les perturbations du microbiote intestinal étaient associées à un schéma transdiagnostique avec une déplétion de certaines bactéries anti-inflammatoires productrices de butyrate et un enrichissement en bactéries pro-inflammatoires chez les patients souffrant de dépression, de trouble bipolaire, la schizophrénie et l'anxiété.

D'autres part, à l'image de nombreuses maladies psychiques potentiellement causées par une dysbiose du microbiote intestinal, nous avons l'Anorexie Mentale (AM).

L'A.M est un Trouble du Comportement Alimentaire (TCA) à prédominance féminine, principalement caractérisée par une diminution de l'apport alimentaire entraînant une forte perte de poids. Par ailleurs, de nombreuses comorbidités sont retrouvées à l'image de la dépression et de l'anxiété. Ces dernières années, l'étude du rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans les TCA ainsi que l'anxiété a gagné en intérêt. Ainsi, les études de Jonathan Breton ont rapporté une dysbiose du microbiote intestinal chez les patients anorexiques. Cependant, la physiopathologie de l'A.M demeure à l'heure actuelle encore mal comprise (Jonathan Breton,2021).

Pour appuyer ces propos, nous allons vous présenter un cas clinique d'une patiente âgée de 21 ans.

2- Le cas clinique

2.1 Identification du patient

- Age : 21 ans.
- Sexe : féminin.
- Étudiante à l'école normale supérieure d'enseignement technologique - Skikda

2.2 Symptômes

- Le signe le plus fort, est la diarrhée, cette dernière a duré un an et demi
- La deuxième chose évidente, est une fatigue liée aux troubles du sommeil et la perte du poids.
- des troubles digestifs, des ballonnements et des douleurs abdominales.
- Des troubles psychiques (anxiété et des crises d'angoisse).
- des problèmes cutanés (acné).

2.3 Histoire de la maladie (selon la patiente)

Pendant la période épidémique du covid-19, j'ai vécu des changements physiques et moraux difficiles (d'une part nous avons perdu de nombreuses personnes proches telle que ma grande mère et d'autre part ma consommation des énormes quantités des antibiotiques à cause de cette maladie).

Par ailleurs, parlant de ma vie en résidence universitaire, en réalité je n'avais pas un entourage et un environnement stimulant, accueillant et chaleureux où je me sentais bien. Par la fin je me retrouvais déboussolé.

2.4 Examens et Investigations complémentaires

2.4.1-Examen physique

- Les signes vitaux sont dans les limites normales
- L'examen abdominal révèle une légère sensibilité dans la fosse iliaque gauche
- L'examen de la peau révèle une acné légère sur le visage et le dos

2.4.2-Examen diagnostiques

le médecin généraliste, il a établi quelques possibilités car ces symptômes peuvent être associés à des pathologies comme la maladie de Crohn (Surtout que son oncle

CHAPITRE III : Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique

suité pour la maladie de Crohn), la rectocolite hémorragique, une thyroïdite, un microbiote déséquilibré etc...

Donc il est nécessaire d'exclure des maladies jusqu'à ce qu'il découvre la cause principale. À l'aide d'une spécialiste gastro-entérologie. Et le résumé de la recherche était le suivant :

- Un bilan de la TSH : Négative
(Son dosage permet de détecter des troubles de la fonction thyroïdienne).
- Le bilan sanguin de la maladie cœliaque : Négative
(C'est une maladie intestinale chronique et auto-immune liée à l'ingestion de gluten).
- Tests sanguins montrent des niveaux un petit peu élevés de marqueurs inflammatoires.
- Examen échographique sans particularité.
(Grâce à cette méthode, il est possible de détecter des tumeurs, les douleurs abdominale).
- Examen de calprotectine fécale : Normale
(La concentration fécale de la calprotectine est indicatrice de l'infiltration de la muqueuse par les leucocytes, caractéristiques des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) telle la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH)).
- Biopsies endoscopique iléales et coliques : muqueuse iléales et coliques de morphologie conservée et l'absence de malignité ou de dysplasie sur les prélèvements examinés.
(Cette technique permet au médecin de mieux voir les parois de l'intestin grêle ainsi que tout blocage, saignement ou tumeur qui pourrait s'y trouver).

CHAPITRE III : Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique

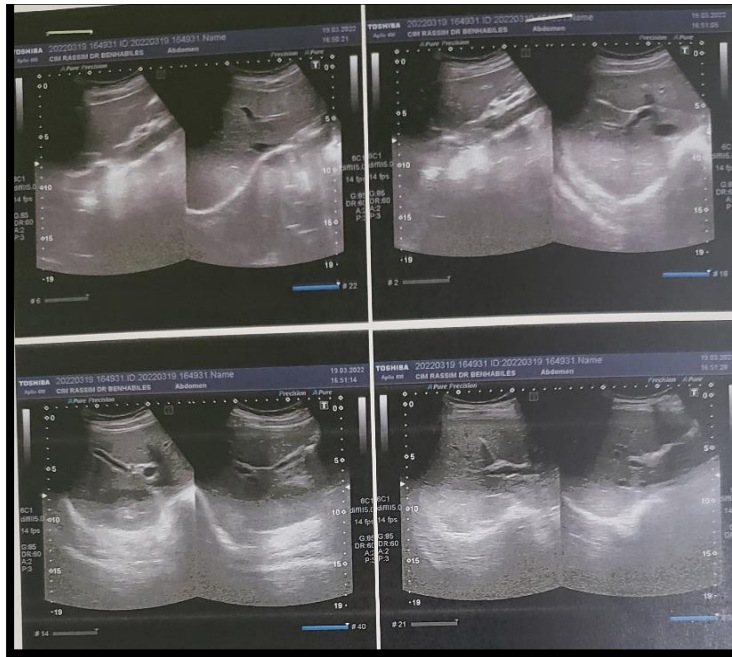


Figure 14 : Echographie abdomino-pelvienne

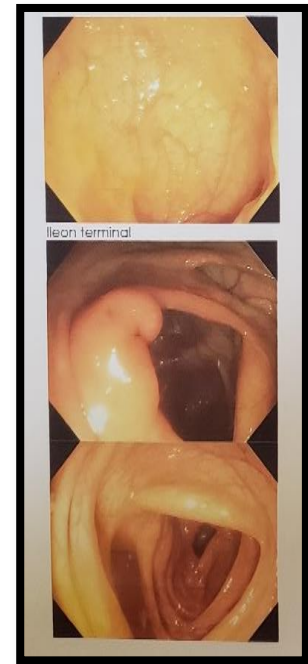


Figure 15 : Ileocoloscopie

2.5 Diagnostique

Sur la base de son histoire, les examens et les analyses. Le diagnostic est une légère dysbiose intestinale causée par l'anorexie mentale (AM) .

2.6 Traitement

Pour rééquilibrer la flore intestinale, il faut favoriser la présence des micro-organismes protecteurs par :

- Consommer des probiotiques naturels (tels que le yaourt et l'ail, olives, cornichons, l'oignon...)
- Faire de l'exercice physique : la natation une fois par semaine et deux séances de fitness chaque semaine.
- Avoir une bonne vie sociale : couper tous les relations toxiques dans la résidence universitaire.
- Se relaxer : faire du yoga tous les matins et boire du thé (anti-stressant)
- La consommation des antidiarrhéiques et des anti acnéique (sous forme des antibiotiques et des rétinoïdes).

CHAPITRE III : Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique



Figure 16: Certains médicaments consommés par la patiente pendant sa période de traitement .

2.6 Signes de guérison

Selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), guérir c'est un retour à l'état antérieur.

- Même si les progrès en matière d'amélioration sont généralement lents mais maintenant je me sens plus productive plus heureuse
- La disparition de l'acné, la diarrhée et toutes mes troubles digestifs, anxiété et les crises d'angoisse.
- Un changement positif concernant la prise de poids.

Suite à ce cas clinique et suite aux résultats obtenus par fibroscopie rectale, aucune dysfonction ou maladie physiologique ou anatomique a été mise en évidence malgré que la patiente présentât un état dépressif avancé.

2.7 conclusion

Suite à un changement de son comportement alimentaire et son mode de vie , nous suggérons que son anorexie mentale a été améliorée d'une façon significative via l'éventuel rééquilibrage de son microbiote intestinal ce qui a eu des répercussions positives sur sa santé mentale et en l'occurrence sur son état dépressif.

CHAPITRE III : Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique

Conclusion

La dysbiose du microbiote intestinal, caractérisée par un déséquilibre de la composition et de la fonctionnalité des micro-organismes intestinaux, a émergé comme un facteur potentiellement significatif dans le développement et la progression des troubles de santé mentale, y compris la dépression et la schizophrénie. Cette relation complexe entre le microbiote intestinal et la santé psychique ouvre de nouvelles voies de recherche et offre des perspectives thérapeutiques novatrices.

Les études récentes ont révélé des liens étroits entre la dysbiose intestinale et la dépression. Des altérations spécifiques dans la composition du microbiote intestinal ont été observées chez les patients dépressifs, suggérant un rôle potentiel dans la pathogenèse de la maladie. De même, des marqueurs inflammatoires associés à la dysbiose intestinale ont été identifiés dans la schizophrénie, soulignant l'importance des interactions intestinales-cerveau dans ces troubles.

Les mécanismes sous-jacents à ces associations ne sont pas encore complètement élucidés, mais plusieurs pistes sont explorées. Les micro-organismes intestinaux peuvent influencer la neurotransmission, la neuro inflammation, la barrière hémato-encéphalique et la production de neurotransmetteurs, tous impliqués dans la régulation de l'humeur et du comportement.

Face à ces découvertes, différentes approches thérapeutiques sont envisagées pour cibler le microbiote intestinal dans le traitement des maladies mentales. Les probiotiques, les prébiotiques et les régimes alimentaires spécifiques peuvent moduler la composition du microbiote intestinal et potentiellement améliorer les symptômes psychiatriques. De plus, des interventions visant à réduire l'inflammation intestinale, comme l'utilisation d'anti-inflammatoires ou de

CHAPITRE III : Répercussion de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé psychique

régulateurs du système immunitaire, pourraient également avoir un impact bénéfique.

En conclusion, la dysbiose du microbiote intestinal émerge comme un domaine de recherche fascinant dans le contexte des troubles de santé mentale. Bien que les mécanismes exacts nécessitent encore d'être clarifiés, les implications potentielles pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques sont prometteuses. Une meilleure compréhension de l'interaction intestin-cerveau pourrait ouvrir la voie à des approches plus personnalisées et efficaces pour traiter ces affections complexes.



CONCLUSION

Conclusion

La dysbiose du microbiote intestinal, caractérisée par un déséquilibre de la composition et de la fonctionnalité des micro-organismes intestinaux, a émergé comme un facteur potentiellement significatif dans le développement et la progression des troubles de santé mentale, y compris la dépression et la schizophrénie. Cette relation complexe entre le microbiote intestinal et la santé psychique ouvre de nouvelles voies de recherche et offre des perspectives thérapeutiques novatrices.

Les études récentes ont révélé des liens étroits entre la dysbiose intestinale et la dépression. Des altérations spécifiques dans la composition du microbiote intestinal ont été observées chez les patients dépressifs, suggérant un rôle potentiel dans la pathogenèse de la maladie. De même, des marqueurs inflammatoires associés à la dysbiose intestinale ont été identifiés dans la schizophrénie, soulignant l'importance des interactions intestinales-cerveau dans ces troubles.

Les mécanismes sous-jacents à ces associations ne sont pas encore complètement élucidés, mais plusieurs pistes sont explorées. Les micro-organismes intestinaux peuvent influencer la neurotransmission, la neuro inflammation, la barrière hémato-encéphalique et la production de neurotransmetteurs, tous impliqués dans la régulation de l'humeur et du comportement.

Face à ces découvertes, différentes approches thérapeutiques sont envisagées pour cibler le microbiote intestinal dans le traitement des maladies mentales. Les probiotiques, les prébiotiques et les régimes alimentaires spécifiques peuvent moduler la composition du microbiote intestinal et potentiellement améliorer les symptômes psychiatriques. De plus, des interventions visant à réduire l'inflammation intestinale, comme l'utilisation d'anti-inflammatoires ou de régulateurs du système immunitaire, pourraient également avoir un impact bénéfique.

En conclusion, la dysbiose du microbiote intestinal émerge comme un domaine de recherche fascinant dans le contexte des troubles de santé mentale. Bien que les mécanismes exacts nécessitent encore d'être clarifiés, les implications potentielles pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques sont prometteuses. Une meilleure compréhension de l'interaction intestin-cerveau pourrait ouvrir la voie à des approches plus personnalisées et efficaces pour traiter ces affections complexes.



BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. **Aan het Rot, M., Mathew, S., Charney, D.** (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ Can Med Assoc J Assoc Medical Can.*180(3):305-13
2. **Abdellaoui, B., Amor, K.** (2021). Microbiote intestinale et probiotiques : effets sanitaires et nutritionnels chez l'homme. Mémoire de fin d'études. Université Ziane Achour de Djelfa :22
3. **ADELL, H.** (2004). La flexibilité mentale dans la dépression unipolaire. Mémoire présenté pour l'obtention du certificat de capacité d'orthophoniste, Allemagne :8-9
4. **Alejandro Borrego-Ruiz, A., Juan, J., Borrego b.** (2021). An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders.
5. **Angelakis, E., Armougom, F; Million, M; Raoult, D.** (2012). The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future microbiology*,7(1) :91-109.
6. **Bailey, M., Dowd, S., Galley, D., Hufnagle, A., Allen, R., Lyte M.** (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*,25(3) :397-407.
7. **Barbut, F., Francisca, J.** (2010). Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 17 (6) :20-50.
8. **Bastianssen, T., Cowan, C., Claesson, M., Dinan, T., Cryan, J.** (2019). Making Sense of the Microbiome in Psychiatry. *Neuropsychopharmacol* ,37-52
9. **Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D.** (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8(1):103.
10. **Besnier, N., coll, S.** (2009). *L'Encéphale* 35(2):176-181.
11. **Bezirtoglou, E., Romond, C.** (1990). Occurrence of Bifidobacterium in the feces of newborns delivered by cesarean section. *Biol Neonate*,80.

12. **Biard, N.** (2016). Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson. Thèse de doctorat. Université de Lorraine.
13. **Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor T., Mikelsaar M.** (2001). Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*,108(4),516-20.
14. **Briot,M.** (2022) Les psychiatres doivent-ils devenir nutritionnistes ? Revue systematique de l'efficacité des interventions nutritionnelles de 12 semaines minimum dans le traitement de l'état dépressif caractérisé. thèse pour le doctorat en medecine spécialité : psychiatrie. faculté de médecine. université de tours :32.
15. **Burcelin, R., Nicolas, V., Blasco, B.** (2016). Microbiotes et maladies métaboliques De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. *Médecine/sciences* 32 (11),952-60.
16. **Caspi, H.** (2003). An Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT Gene, *Science*301, disponible sur : <http://neuro.bcm.edu/eagleman/neurolaw/papers/%5BCaspiEtA12003%5DI>
17. **Çatalgol, Ş., Genç ,R.** (2021). The Effects of Intestinal Microbiota on Newborn. Department of Midwifery, University Faculty of Health Sciences, izmir, Turkey :46.
18. **Cdu, H.** (2014). Microbiote et immunité intestinale. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf.
19. **Chevalier, M.** (2018). Microbiote intestinal : de la physiologie a la pathologie, exemple de la maladie de parkinson. Thèse de doctorat : sciences pharmaceutiques et biologiques. Université de Lille 2.94.
20. **Coppé,L.** (2018). Dysbioses intestinales chez l'Homme : Causes, conséquences, prophylaxies et traitements. Pour obtenir Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie : 20.

21. **Corbes, S.** (2021). Le microbiote et les pathologies du système nerveux central. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de santé université d'Angers. 8(12), 20-21.
22. **Correll, C., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L., Rohani-Montez, S., Fairley, L., Smith, N., Bitter, I., Gorwood, P., Taipale, H., Tiihonen.** (2022). Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* 21, 248–271.
23. **Coryell, W.** (2018). Troubles dépressifs - Troubles psychiatriques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 16 décembre 2019]. Disponible sur :[https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles psychiatriques](https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles_psychiatriques)
24. **Cowppli, P., Wielgo, R., Favre, J.** (2017). Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours
25. **Cryan, J., Dinan, T.** (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 13 :701–712.
26. **Cryan, J., Dinan, T.,** (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosis* ;13(10) :701-12.
27. **Cryan, J., O’Riordan, K., Cowan, C., Sandhu, K., Bastianssen, T., Boehme M.** (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 50-51.
28. **Cyril, C.** (2016). Le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux 2 :160.
29. **Degruttola, A., Low, D., Mizoguchi, A., Mizoguchi, E.** (2016). Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflammatory bowel diseases*,22(5): 1137-1150.
30. **Denis,R.** (2021) Ce microbiote qui gouverne notre cerveau. *energetica natura.* Rennes :22.
31. **Dolié, E.** (2018). Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel de la probiotique et future indication. Thèse de doctorat : sciences pharmaceutiques. Toulouse : université Toulouse III Paul Sabatier :112.
32. **Doré, J., Corthier, G.** (2010). Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 34(4) : 7-16.

33. **Drake, R., Mueser, K.** (2001). Managing comorbid schizophrenia & substance abuse. *Current Psychiatry Reports* .3(5):418-422.
34. **Duboc, M., Coffin, B.** (2016). Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. *La Revue de Médecine Interne*, 37(8),536-543.
35. **Eaton, M., Howard, K.** (1998). Fungal-type dysbiosis of the gut: the occurrence of fungal diseases and the response to challenge with yeasty and mould-containing foods. *Journal of nutritional & environmental medicine*, 8(3) : 247-255.
36. **Eckburg, P., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M.** (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* ,308(5728) :1635-1638.
37. **Ellul, P., Fond, G.** (2016). Focus sur la schizophrénie : infections, auto-immunité et dysbiose intestinale. *Inf Psychiatr* ; Volume 93(10) :797-802.
38. **Étain, B.** (2018). Axe hypothalamo-hypophysaire, cortisol, stress, exposition aux traumatismes dans les troubles dépressifs.
39. **Fabi, E., Fusco, A., Valiante, M., Celli, R.** (2013). Genetica ed epigenetica della schizofrenia. *Clin.Ter.* :319–324.
40. **Favre, G.** (2004). Prébiotiques et probiotiques : ont-ils un réel intérêt pour la santé. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Joseph Fourier : 95.
41. **Fernandes, J., Rahat-Rozenbloom, S., Wolever, T., Comelli, E.** (2014). Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adulthumans. *Nutrition & diabetes*,4(6) : 121-121.
42. **Fond, G., Chevalier, G.** (2016). Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie. *Inf Psychiatr*,(10) :30.
43. **Foster, J., Neufeld, K.** (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* ;36(5) :305-12.
44. **Fourcard, A.** (2020). Prise en charge du patient Schizophrène : la place du Pharmacien d'Officine et de la PDA au travers d'exemples. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie.

45. **Gagliardi, A., Totino, V., Cacciotti, F., Iebba, V., Neroni, B., Bonfiglio, G., Schippa, S.** (2018). Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *International journal of environmental research and public health*, 15(8),1679.
46. **Gaillard ,R., Berkovitch ,L., Olié,J.** (2018),.La schizophrénie, une affaire de société Mots-clés : Troubles psychotiques. *Santé publique. Psychologie de l'éducation* :129
47. **Gao, X., Cao, Q., Cheng, Y., Zhao, D., Wang, Z., Yang, H.** (2018). Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci.*115(13) :9-19.
48. **Gevers, D., Kugathasan, S., Denson, L; Vázquez, B., Treuren W., Ren, B.** (2014). The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*,15(3) :382–92.
49. **Golofast, B., Vales, K.** (2020). The connection between microbiome and schizophrenia. *Neurosci. Biobehav.* :712–731.
50. **Gorwood, P.** (2009). Severe depression: genes and the environment, *Encephale*, 35 (7) :306-309.
51. **Granger, B., Naudin, J.** (2006). *La schizophrénie*. Paris, Le Cavalier Bleu .63
52. **Guilbaud, J.** (2021). *Référentiel de psychiatrie et addictologie : psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie*. 3e éd. Tours : Presses universitaires François-Rabelais.
53. **Guinet, P** .(2021) *La prise en charge des patients schizophrènes en réhabilitation psychosociale pendant le confinement sanitaire Covid-19 : une étude quantitative* .these pour le doctorat en medecine :58
54. **Has,L** .(2017). *Épisode dépressif caractérisé de l'adulte* :75.
55. **Hell, D.** (2015). *Fatigue et depression* : 25-28.
56. **Hensrud, F., Donald, D., Molly, M.** (2006). Bariatric surgery in adults with extreme (not morbid) obesity. *Mayo Clinic Proceedings*, (10): 81
57. <https://www.thierrysouccar.com/sante/info/quand-lintestin-devient-une-passoire-841> consulté le 25-11-2023

58. **Hughes, E., Winter, M., Duerkop, B., Spiga, L.** (2017). Microbial Respiration and Formate Oxidation as Metabolic Signatures of Inflammation-Associated Dysbiosis. *Cell Host Microbe*,21(2) :208-19.
59. **Huttenhower, C., Kostic, A., Xavier, R.** (2014). Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*,40: 843-54.
60. **Id, H.** (2015). La dépression : Physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif :125-126
61. **IHM, E.** (2019) Global Burden of Disease :15
62. **Jean-Philippe, B.** (2015). La révolution métagénomique sur CNRSlejournal.fr
63. **Johansson, M., Sjögren, Y., Persson, J., Nilsson, C., Sverremark-Ekström, E.** (2011). Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity ,6(8): 23-31.
64. **Jonathan, L.** (2020). The role of the microbiome-gut-brain axis in schizophrenia and clozapine-induced weight gain. Master of Science Department of Pharmacology and Toxicology University of Toronto.
65. **Kassam, Z., Lee, C., Yuan, Y., Hunt, R.** (2013). Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*; 108: 500-8.
66. **Kirjavainen, P., Gibson, G.** (1999). Healthy gut microflora and allergy: factors influencing development of the microbiota. *Annals of medicine* ,31 (4) :288
67. **Kirkpatrick, B., Fenton, W., Carpenter, W., Marder, S.** (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull.* 214
68. **Krishnan, K., Doraiswamy, P., Lurie, S.** (1999). Pituitary size in depression, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* : 256- 259.
69. **Kurakawa, T., Kubota, H., Tsuji, H., Matsuda, K., Takahashi, T., Ramamurthy, T., Nomoto, K.** (2013). Intestinal Enterobacteriaceae and Escherichia coli populations in Japanese adults demonstrated by the reverse transcription-quantitative PCR and the clonelibrary analyses.*Journal of microbiological methods*, 92(2) :213-219.

70. **Laib, M., Soualmia, M., Hamada, O.** (2021). Effet des contaminants chimiques alimentaires sur le microbiote intestinal humain. Mémoire de fin d'études. Université Mentouri :26
71. **Lassiaz, M.** (2023) la transplantation de microbiote fécal : état des connaissances et pratiques thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie spécialité : pharmacie hospitalière générale soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de grenoble : 85-88
72. **Lee, B., Bak, Y.** (2011). Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *Journal of neurogastroenterology and motility*,17(3): 252- 252.
73. **Li, H et al.** (2015). The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Naturecommunications* :82.
74. **Li, S., Zhuo, M., Huang, X., Huang, Y., Zhou, J., Xiong, D., Li, J., Liu, Y., Pan, Z., Li, H.** (2020). Altered gut microbiota associated with symptom severity in schizophrenia:51.
75. **Limosin, F.** (2006). Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. *L'Encéphale*. ;32(6, Part 3) :1065-71.
76. **Magge, S., Lembo, A.** (2012). Régime à faible teneur en FODMAP pour le traitement du syndrome du côlon irritable. *Gastroentérol Hepatol* :739-745.
77. **Margaux, S.** (2021). Le lien entre la dysbiose et la schizophrénie : perspectives d'un nouveau traitement. Le diplôme d'état de docteur en pharmacie :54
78. **Markowiak, P., Śliżewska, K.** (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9) :10-2.
79. **Marteau, P., Doré, J.** (2017). Le microbiote intestinal, un organe à part entière. *John LibbeyEurotext*: 338
80. **Mayer, E.** (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.* 12: 453–466
81. **Mayer, E., Knight, R., Mazmanian, S., Cryan, J., Tillisch, K.** (2014). Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *JNeurosci.* (46):1549
82. **Metzner, J., Fellner, J.** (2010) Solitary confinement and mental illness in U.S. prisons: a challenge for medical ethics. (1):104-8.

83. **Nagpal, R., Kumar, A., Kumar, M., Behare, P., Jain, S., Yadav, H.** (2012) Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods. *FEMS microbiology letters*, 334(1):1-15.
84. **Nakajima, M., Arimatsu, K., Kato, T., Matsuda, Y., Minagawa, T., Takahashi, N., Ohno, H., Yamazaki, K.** (2015), gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS ONE*
85. **Nemeroff, c., Krishnan, k.** (1999) Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study, *Archive of General Psychiatry*, 49 :384-387.
86. **Noverr, M., Falkowski, N., McDonald, R., McKenzie, A., Huffnagle, G.** (2005). Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13. *Infection and immunity*, 73(1): 30-38.
87. **O'Hara, A., Shanahan, F.** (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7): 688-693.
88. **Ogden, C., Yanovski, S., Carroll, M., Flegal, K.** (2007). The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132(6): 208-210.
89. **Ottman, N., Smidt, H., Belzer, C.** (2012). The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Inf Microbio*; 2 :104.
90. **Pannaraj, P., Li, F., Cerini, C., Bender, J., Yang, S., Rollie, A.** (2017). Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*:103.
91. **Pelaseyed, T., Bergström, J., Gustafsson, J., Ermund, A., Birchenough, G., Schütte, A.** (2014). The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. (1) :8-20. Disponible sur :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4281373/>
92. **Peng, Z., Benhua, Z., Meiling, L., Jianjun, C., Junxi, P., Chanjuan, Z., Haiyang, W., Xinyu, Z., Siwen, G., Julio, L., Hong, W., Peng, X.** (2019) The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the

- glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice . science advances :65-67
93. **Poligné, J.** (2011). La capacité du système immunitaire intestinal à tolérer les bactéries commensales et à les « utiliser » pour être plus réactif face aux pathogènes. Université de Rennes :58
94. **Prigent, A.** (2019) Les probiotiques, de « bonnes » bactéries dont les bénéfices restent à prouver :52
95. **Putignani L., Del Chierico, F., Petrucca, A.** (2014). The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. nature publishing group :7
96. **Rajilic-Stojanovic ,M., Biagi, E., Heilig, H.** (2011). Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology,14(1):92-80.
97. **Rakotonirina, A., Galperine ,T., Allémann ,E.**(2022). Fecal microbiota transplantation: a review on current formulations in Clostridioides difficile infection and future outlooks. Expert Opinion on Biological Therapy (7) :929-44
98. Recommandations Dépression [Internet]. VIDAL. [Cité 12 Janvier 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
99. **Reid ,G., Youne ,J., Van , H.** (2011) .Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. Nat Rev Microbiol :27–38.
100. **Roberfroid, M., Gibson,G., Hoyles,L.,** (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. British Journal Nutrition: 50-63.
101. **Rogers, G., Keating, D., Young, R., Wong, M., Licinio, J.** (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. molecular psychiatry. expert review .p739 .
102. **Samoelle, L.** (2011). Tous allergiques ? Pour en finir avec une maladie de civilisation.de L. Champion, D. Vervloet, Nouveaux Débats Publics :68
103. **Saoud,M., Amato ,T., Masson ,J.** (2009). La schizophrénie de l'adulte :26 .12

104. **Scanlan, P ., Marchesi,J.** (2009).Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: qualitative assessment using culture-dependent and - independent analysis of faeces. *ISME J*, 2(12):83-93
105. **Schmidt, K., Cowen, P., Harmer ,C.**(2015).Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*; 232 : 1793-801.
106. **Shen, Y., Xu, J., Li, Z., Huang, Y., Yuan, Y., Wang, J. (2018).** Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Schizophr. Res* : 197, 470 .
107. **Simon ,N., Guillin, O., Kaladjian ,A., Drapier, D .**(2019). Schizophrénie résistante : état des lieux physiopathologique et thérapeutique.*Psychiatry* :44.
108. **Sladana,P.**(2017) Haute Autorité de santé :45
109. **Spiller, R.** (2007). Is IBS caused by infectious diarrhea. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 4(12) :642-643.
110. **Sullivan, E., Riper ,K., Lockard ,R., Valleau, J.** (2015). Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav*:153–161.
111. **Takiishi ,T., Fenero ,C., Câmara, N.** (2017). Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*:22
112. **Tamboli ,C., Neut, C ., Desreumaux ,P ., Colombel ,J.** (2004). Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut*, 53(1):1-4.
113. **Tirelle ,P.** (2020). Rôle du microbiote intestinal dans la régulation de l'axe intestin-cerveau au cours du modèle murin d'anorexie « activity-based anorexia ». THÈSE Pour obtenir le diplôme de doctorat. Spécialité Sciences de la Vie et de la Santé . Normandie Université : 46
114. **Trinakus E. Britannica.** Page, Neanderthal. Disponible à : <https://www.britannica.com/topic/Neanderthal>. Consulté le 2021-05-13.
115. **Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E., Wang, J., Tito, R., Schiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijnemga, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Zhernakova, A.**(2019) The neuroactive potential of

- the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat. Microbiol.* 4: 623–632.
116. **Van de Guchte ,M., Blottière, H., Doré ,J.**(2018).Humans as holobionts: implications for prevention and therapy. *Microbiome.*6(1) :81.
 117. **VIDAL** - Schizophrénie - Prise en charge [Internet]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1620/schizophrénie/prise_en_charge
 118. **Vuksic,O ., Smith, A., TSI, E.** (2018) La schizophrénie Guide d'information . Debbie Ernest . Centre de toxicomanie et de santé mentale :45
 119. **Wang ,J.** (2009).Structure and chain conformation of five water-soluble derivatives of a β -D-glucan isolated from *Ganoderma lucidum*. *Carbohydrate Research*:105-112.
 120. **Wang, F., Roy, S.** (2017). Gut homeostasis, microbial dysbiosis, and opioids. *Toxicologic Pathology*, 45(1):150-156.
 121. **Wiertsema ,S., van Bergenhenegouwen, J., Garsen, J., Knippels ,L.** (2021). The interplay between the gut microbiome and the immune system in the context of infectious diseases throughout life and the role of nutrition in optimizing treatment strategies. *Nutrients*: 886
 122. **Williams, J., Schroeder, D.** (2015). Popular glucose tracking apps and use of mHealth by Latinos with diabetes. *JMIR mHealth and uHealth*, 3(3):39
 123. **Wilson, D., Binford, L., Hickson, S.** (2023). The Gut Microbiome and Mental Health. Article Reuse Guidelines. OSAGE journals. *Journal of Holistic Nursing* Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/08980101231170487> : 12
 124. **Wójcik ,M., Dąbrowska,J., Boreński ,G., Milanowska, J.**(2020). Gut microbiota and its impact on neuropsychiatric disorders. Department of Applied Psychology, Medical University of Lublin, *Journal of Education, Health and Sport.*;10(8):276-285.
 125. **Yuan, X., Zhang, P., Wang, Y., Liu, Y., Li, X., Kumar, B. U.,** (2018) Changes in metabolism and microbiota after 24-week risperidone treatment in drug naïve, normal weight patients with first episode schizophrenia. *Schizophr*: 905

126. **Zhang, X., Pan, L., Zhang, Z., Zhou, Y., Ruan, B.** (2020). Analysis of gut mycobiota in first-episode, drug-naïve Chinese patients with schizophrenia: A pilot study. *Behav. Brain Res* :379
127. **Zheng ,D., Liwinski, T., Elinav ,E.** (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 30 :492-506.

Résumé

Ce mémoire examine l'impact de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé mentale, en mettant en lumière les mécanismes sous-jacents et les conséquences potentielles de ces perturbations. Le microbiote intestinal, un ensemble complexe de micro-organismes, joue un rôle crucial dans la physiologie intestinale et la santé humaine. Un déséquilibre de ce microbiote, appelé dysbiose, peut déclencher des pathologies métaboliques, immunitaires et psychiatriques. Le lien entre le microbiote intestinal et le cerveau, connu sous le nom d'axe microbiote-intestin-cerveau, est essentiel pour comprendre les maladies mentales comme la dépression et la schizophrénie. Ce mémoire explore comment les altérations du microbiote peuvent influencer ces troubles psychiques et propose des perspectives pour la prévention et le traitement des maladies mentales à travers une approche holistique.

Mots clés : Microbiote intestinal, Dysbiose, Santé mentale, Axe microbiote-intestin-cerveau, Maladies psychiques, Dépression, Schizophrénie.

Abstract

This thesis examines the impact of gut microbiota dysbiosis on mental health, highlighting the underlying mechanisms and potential consequences of these disturbances. The gut microbiota, a complex assembly of microorganisms, plays a crucial role in intestinal physiology and human health. An imbalance in this microbiota, known as dysbiosis, can trigger metabolic, immune, and psychiatric disorders. The link between gut microbiota and the brain, known as the gut-brain axis, is essential for understanding mental illnesses like depression and schizophrenia. This thesis explores how alterations in the microbiota can influence these mental disorders and offers perspectives for the prevention and treatment of mental illnesses through a holistic approach.

Keywords : Gut microbiota, Dysbiosis, Mental health, Gut-brain axis, Mental disorders, Depression, Schizophrenia.

ملخص

تناقش هذه الأطروحة تأثير اضطراب الميكروبات المعوية على الصحة العقلية، وتسلط الضوء على الآليات الأساسية والتبعات المحتملة لهذه الاضطرابات. يلعب الميكروبيوتا المعوي والذي يمثل مجموعة معقدة من الكائنات الحية الدقيقة، دورًا حاسمًا في فسيولوجيا الأمعاء وصحة الإنسان. يمكن أن يؤدي الاختلال في هذا الميكروبيوتا، المعروف باسم اضطراب التوازن الميكروبي، إلى تحفيز الاضطرابات الأيضية والمناعية والنفسية. يُعتبر الرابط بين الميكروبيوتا المعوية والدماغ، المعروف باسم محور الأمعاء-الدماغ، أساسيًا لفهم الأمراض العقلية مثل الاكتئاب والفصام. تستكشف هذه الأطروحة كيفية تأثير التغيرات في الميكروبيوتا على هذه الاضطرابات العقلية وتقدم آفاقًا للوقاية والعلاج من الأمراض العقلية من خلال نهج شامل.

الكلمات المفتاحية: الميكروبيوتا المعوية، اضطراب الميكروبيوتا المعوية، الصحة العقلية، محور الأمعاء والدماغ، الاكتئاب، الفصام.

Résumé

Ce mémoire examine l'impact de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé mentale, en mettant en lumière les mécanismes sous-jacents et les conséquences potentielles de ces perturbations. Le microbiote intestinal, un ensemble complexe de micro-organismes, joue un rôle crucial dans la physiologie intestinale et la santé humaine. Un déséquilibre de ce microbiote, appelé dysbiose, peut déclencher des pathologies métaboliques, immunitaires et psychiatriques. Le lien entre le microbiote intestinal et le cerveau, connu sous le nom d'axe microbiote-intestin-cerveau, est essentiel pour comprendre les maladies mentales comme la dépression et la schizophrénie. Ce mémoire explore comment les altérations du microbiote peuvent influencer ces troubles psychiques et propose des perspectives pour la prévention et le traitement des maladies mentales à travers une approche holistique.

Mots clés : Microbiote intestinal, Dysbiose, Santé mentale, Axe microbiote-intestin-cerveau, Maladies psychiques, Dépression, Schizophrénie.

Abstract

This thesis examines the impact of gut microbiota dysbiosis on mental health, highlighting the underlying mechanisms and potential consequences of these disturbances. The gut microbiota, a complex assembly of microorganisms, plays a crucial role in intestinal physiology and human health. An imbalance in this microbiota, known as dysbiosis, can trigger metabolic, immune, and psychiatric disorders. The link between gut microbiota and the brain, known as the gut-brain axis, is essential for understanding mental illnesses like depression and schizophrenia. This thesis explores how alterations in the microbiota can influence these mental disorders and offers perspectives for the prevention and treatment of mental illnesses through a holistic approach.

Keywords : Gut microbiota, Dysbiosis, Mental health, Gut-brain axis, Mental disorders, Depression, Schizophrenia.

ملخص

تناقش هذه الأطروحة تأثير اضطراب الميكروبات المعوية على الصحة العقلية، وتسلط الضوء على الآليات الأساسية والتبعات المحتملة لهذه الاضطرابات. يلعب الميكروبيوتا المعوي والذي يمثل مجموعة معقدة من الكائنات الحية الدقيقة، دورًا حاسمًا في فسيولوجيا الأمعاء وصحة الإنسان. يمكن أن يؤدي الاختلال في هذا الميكروبيوتا، المعروف باسم اضطراب التوازن الميكروبي، إلى تحفيز الاضطرابات الأيضية والمناعية وال نفسية. يُعتبر الرابط بين الميكروبيوتا المعوية والدماغ، المعروف باسم محور الأمعاء-الدماغ، أساسيًا لفهم الأمراض العقلية مثل الاكتئاب والفصام. تستكشف هذه الأطروحة كيفية تأثير التغيرات في الميكروبيوتا على هذه الاضطرابات العقلية وتقدم آفاقًا للوقاية والعلاج من الأمراض العقلية من خلال نهج شامل.

الكلمات المفتاحية: الميكروبيوتا المعوية، اضطراب الميكروبيوتا المعوية، الصحة العقلية، محور الأمعاء والدماغ، الاكتئاب، الفصام.

Résumé

Ce mémoire examine l'impact de la dysbiose du microbiote intestinal sur la santé mentale, en mettant en lumière les mécanismes sous-jacents et les conséquences potentielles de ces perturbations. Le microbiote intestinal, un ensemble complexe de micro-organismes, joue un rôle crucial dans la physiologie intestinale et la santé humaine. Un déséquilibre de ce microbiote, appelé dysbiose, peut déclencher des pathologies métaboliques, immunitaires et psychiatriques. Le lien entre le microbiote intestinal et le cerveau, connu sous le nom d'axe microbiote-intestin-cerveau, est essentiel pour comprendre les maladies mentales comme la dépression et la schizophrénie. Ce mémoire explore comment les altérations du microbiote peuvent influencer ces troubles psychiques et propose des perspectives pour la prévention et le traitement des maladies mentales à travers une approche holistique.

Mots clés : Microbiote intestinal, Dysbiose, Santé mentale, Axe microbiote-intestin-cerveau, Maladies psychiques, Dépression, Schizophrénie.