

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Les psychobiotiques

futur traitement de l'anxiété et de la dépression?

BIÉMAR, Valérienne

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Les psychobiotiques : futur traitement de l'anxiété et de la dépression ?

Auteur : Biémar Valérianne
Promoteur(s) : PhD Sophie Leclercq
Année académique 2022-2023
Intitulé du master et de la finalité :
Finalité spécialisée – Option Délivrance

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui m'ont aidée et accompagnée dans la réalisation et l'écriture de ce mémoire.

Je remercie tout d'abord et tout particulièrement ma promotrice, Madame Sophie Leclercq, pour son écoute et ses précieux conseils. Depuis le début, elle s'est montrée disponible et cela m'a permis de ne pas avancer seule dans ce travail. Les échanges avec elle furent enrichissants grâce à son expertise dans le domaine. J'ai beaucoup appris grâce à elle. Merci aussi à sa doctorante Marie Mornard pour sa relecture et ses conseils pour ma défense orale.

Je remercie mes parents pour leurs nombreuses relectures ainsi que pour leur soutien dans ce travail. Un merci tout particulier à ma maman qui a pu relire mon mémoire avec son expérience en tant que professionnelle de la santé.

Il me paraît également important de remercier les pharmacien(ne)s avec qui j'ai pu échanger sur le sujet des psychobiotiques sur base d'un petit questionnaire. Ces pharmacies resteront anonymes dans ce mémoire, mais elles m'ont permis d'avoir une idée plus précise de la réalité des psychobiotiques aujourd'hui en officine.

Enfin, merci à ma famille et à mon compagnon pour leurs encouragements tout au long de mes années d'études universitaires. Ils ont toujours été présents et je leur en suis très reconnaissante.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-HT	5-hydroxytryptamine
5-HTP	5-hydroxytryptophane
Ach	Acétylcholine
ACTH	<i>Adrenocorticotropic hormone</i>
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATC	Antidépresseur tricyclique
Axe HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
BDI	Inventaire de dépression de Beck
BDNF	<i>Brain Derived Neurotropic Factor</i>
BHE	Barrière hématoencéphalique
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CFU	Colonies Formant Unité
CRH	<i>Corticotropine-Releasing Hormone</i>
CUMS	<i>Chronic Unpredictable Mild Stress</i>
ECL	Cellules entérochromaffines <i>like</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELS	<i>Early-life stress</i>
EPM	<i>Elevated Plus Maze</i>
FST	<i>Forced swimming test</i>
GABA	Acide γ -aminobutyrique
GF	<i>Germ free</i>
Glu	Glutamate
Glx	Glutamine
HAD	<i>Hospital Anxiety and Depression scale</i>
HAMD	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HSCL	<i>Hopkins Symptoms Checklist</i>
IC	Intervalle de confiance
IL-1, IL-6, IL10, IL-12, IL-17	Types d'interleukines

ISAPP	<i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i>
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MS	Séparation Maternelle
NA	Noradrénaline
NLRP3	<i>NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3</i>
OFT	<i>Open Field Test</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBS	Solution saline tamponnée au phosphate
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SCFAs	<i>Short Chain Fatty Acids</i>
SD	<i>Sleep Deprivation</i>
SIH	<i>Stress-induced hyperthermia</i>
SMD	<i>Standard Mean Difference</i>
SNC	Système Nerveux Central
SCI	Syndrome du Côlon Irritable
tNAA	Acide N-acétyl aspartyl glutamique
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TST	<i>Tail suspension test</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Composition des microbiotes (Lelivrescolaire, 2016)	14
Figure 2: Axe microbiote-inflammasome-cerveau (Inserra et al., 2018)	18
Figure 3: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Maheu and Lupien, 2003)	22
Figure 4: Tests comportementaux pour l'évaluation de l'anxiété et de la dépression (Zou et al., 2021).....	26
Figure 5 : Critères d'inclusion et d'exclusion de la méta-analyse de Chao et al. (Chao et al., 2020).....	36
Figure 6: Les allégations de santé du Bacterelax® (Astel Medica, 2023)	46

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Détails des études pré-cliniques et effets des psychobiotiques	31
Tableau 2: Détails des études cliniques et effets des psychobiotiques	33
Tableau 3 : Méta-analyse de Chao et al., résultats généraux sur les scores de dépression (Chao et al., 2020) ...	37
Tableau 4 : Méta-analyse de Chao et al., résultats du sous-groupe anxiété/dépression sur les symptômes dépressifs (Chao et al., 2020).....	38
Tableau 5: Spécialités de psychobiotiques en 2022.....	44

A. TABLE DES MATIERES

A.	Table des matières	7
B.	Introduction	9
C.	Physiopathologie et clinique de l'anxiété et de la dépression	10
1.	Physiopathologie.....	10
2.	Symptômes cliniques (biologiques)	11
3.	Traitement de la dépression et de l'anxiété en 2022	12
D.	Microbiote intestinal.....	14
E.	Prébiotiques, probiotiques et psychobiotiques : définitions	15
F.	Voies de communication entre l'intestin et le cerveau (théories).....	16
1.	L'inflammation	17
2.	Le nerf vague.....	19
3.	Les métabolites bactériens, inclus les neurotransmetteurs et SCFA	20
4.	L'axe du stress (HPA-cortisol) : voie cerveau - intestin	22
G.	Méthodologie.....	23
H.	Études pré-cliniques et études cliniques.....	24
1.	Comment créer des modèles animaux d'anxiété et de dépression ?.....	24
2.	Types d'animaux	25
3.	Outcomes.....	25
	Outcomes primaires.....	25
	Outcomes secondaires.....	28
I.	Effets des psychobiotiques sur les états d'anxiété et de dépression.....	30
J.	Psychobiotiques oui, mais lesquels ?	39
K.	Discussion.....	40
1.	Critique sur la réalisation des études.....	40
2.	Etudes qui se contredisent, passer de l'animal à l'homme	41
3.	Hypothèses, relation causale ? Preuves ?.....	41
4.	Traitement de la dépression : suffisant ?.....	42
5.	Choix de la population	42
6.	Choix de la souche	43
L.	Psychobiotiques : aujourd'hui ?	43
M.	Conclusion.....	48
N.	Bibliographie	49

O.	Annexes.....	52
	Annexe 1 : Test HAD (Haute Autorité de Santé, 2014)	52
	Annexe 2 : Résultats de la méta-analyse de chao et al. sous forme de <i>forest plots</i> (Chao et al., 2020).....	54
	Annexe 3 : Tableau rappel sur les dosages des probiotiques.....	56
	Annexe 4 : Enquête réalisée en officine (document vierge)	57
	Annexe 5 : Résultats de l'enquête réalisée en officine	59
	Annexe 6 : Attestation de non-plagiat	61

B. INTRODUCTION

Dépression, terme de plus en plus « commun » dans la société d'aujourd'hui, et malheureusement à ce terme est associé un chiffre : 5% ! D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 5% de la population adulte souffre de dépression, soit plus de 300 millions de personnes partout dans le monde. (World Health Organization, 2021, 2017)

Certes, il existe des traitements antidépresseurs, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la fluoxétine, mais malheureusement seulement 1/3 des patients traités ressentent les bienfaits émotionnels de ces médicaments. L'amélioration des symptômes est loin d'être systématique et les patients ressentiront tout de même les effets indésirables de ces traitements, sans en avoir le bénéfice. (Zou et al., 2021)

La dépression, mais également l'anxiété, font partie des troubles mentaux les plus communs partout dans le monde. C'est près de 15 à 20% de la population qui ressentira au moins un épisode dépressif ou anxieux au cours de sa vie (Zou et al., 2021).

La dépression peut être définie comme suit selon l'OMS :

« Un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration. » (World Health Organization, 2022)

Les personnes anxieuses seront plutôt tendues, inquiètes et expérimenteront des réactions corporelles comme la sudation ou l'augmentation de la pression artérielle. (American Psychological Association, 2022)

L'OMS est aujourd'hui bien conscient de l'intérêt logique pour la santé de la prise en charge de ces troubles mentaux de plus en plus présents dans la société actuelle, mais également de l'intérêt économique d'une meilleure prise en charge. (World Health Organization, 2016)

Et s'il existait en réalité une autre alternative au traitement des troubles de l'humeur/ du comportement ? Et si ces troubles étaient également liés aux microorganismes présents dans notre corps ?

Fort à la mode aujourd'hui, les probiotiques sont des microorganismes tels que les bactéries utilisées pour rééquilibrer le microbiote chez l'homme et ainsi être dans un meilleur état de santé. Le sujet de ce mémoire sera axé sur les *psychobiotiques*. Ceux-ci agiraient en effet sur l'axe de la communication entre l'intestin et le cerveau et pourraient avoir des effets positifs notamment dans les troubles de l'anxiété et dans la dépression. En effet, le microbiote intestinal semble être altéré en cas de dépression ou troubles anxieux (Tremblay et al., 2021).

Ainsi s'intitule ma question de recherche :

« *Les psychobiotiques : futur traitement de l'anxiété et de la dépression ?* »

Pour tenter de répondre à cette question, il faudra d'abord comprendre ce que sont d'une part l'anxiété et la dépression, et d'autre part le microbiote intestinal et sa composition. En outre, quelques définitions et les voies de communication entre le cerveau et l'intestin seront passées en revue afin de mieux pouvoir comprendre les effets des psychobiotiques sur ces variables. Une courte explication de la réalisation des études cliniques précédera la discussion sur les résultats des études et ce que le pharmacien peut retenir aujourd'hui.

C. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE L'ANXIÉTÉ ET DE LA DÉPRESSION

1. PHYSIOPATHOLOGIE

L'anxiété et la dépression sont des troubles mentaux très hétérogènes dans la présentation clinique et peuvent avoir des causes variées.

Les trois facteurs principaux de l'apparition de troubles du comportement sont l'influence de la génétique et de la physiologie, mais les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle non négligeable. Ainsi, le stress psychologique et les traumatismes du passé sont déterminants pour le bien-être et l'équilibre psychologique de la personne. (World Health Organization, 2022)

L'explication de la physiopathologie de l'anxiété et de la dépression se retrouve également dans la réalisation des études pré-cliniques ayant pour but d'étudier le microbiote et l'effet des psychobiotiques. Ainsi, la modélisation du stress au début de la vie (*early-life stress*, ELS) peut être réalisée notamment grâce à la séparation maternelle à la naissance. Ces modèles animaux (rongeurs principalement) auront tendance à montrer plus de signes « dépressifs » dans leur

comportement (vie adulte), non seulement lors du test de la nage forcée, mais aussi dans les mesures physiologiques de paramètres potentiellement impliqués dans la physiopathologie de la dépression. Un taux plus faible de noradrénaline et des concentrations supérieures en *corticotropine-releasing-hormone* (CRH) en sont des exemples. Ils seront tous développés plus tard dans ce travail (F). (Sarkar et al., 2016)

2. SYMPTÔMES CLINIQUES (BIOLOGIQUES)

Ces pathologies ne sont pas toujours faciles à diagnostiquer au quotidien (chacun est différent), mais il existe tout de même des modifications biologiques et physiologiques.

Ces paramètres ont notamment permis de quantifier les effets des psychobiotiques chez les modèles animaux.

La plus grande altération dans les troubles dépressifs majeurs se situe au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), grand système du stress. Cette altération a été observée dans 40 à 60% des individus souffrant de dépression. (Tremblay et al., 2021)

Ces dérèglements entraînent des modifications biologiques, à savoir des « taux plus élevés de CRH, une sécrétion de cortisol plus importante, une activité neuronale plus importante et des volumes augmentés des glandes pituitaires et surrénales » (Tremblay et al., 2021). À cela se rajoute un mauvais rétrocontrôle négatif dans la résistance aux glucocorticoïdes.

L'activité neuronale est évaluée par la quantité de protéine c-Fos⁺, facteur de transcription nucléaire, et du *brain-derived-neurotrophic factor* (BDNF). Celui-ci favorise la croissance et la différenciation des neurones présents. La CRH induit la synthèse et la sécrétion de l'*adrenocorticotropic hormone* (ACTH). Ces taux seront ainsi logiquement augmentés également. (Tian et al., 2020)

Le stress (qui précède souvent la dépression) induit également une synthèse plus importante d'ACTH et de cortisol (2). L'anxiété et la dépression sont ainsi intimement liées dans leur symptomatologie clinique.

Ces paramètres sont des paramètres appartenant à la physiologie humaine.¹ À ces paramètres cliniques s'ajoutent les métabolites dérivés du microbiote intestinal, comme les acides gras à chaîne courte (SCFAs), la 5-hydroxytryptamine (5-HT) ou encore l'acide γ -aminobutyrique (GABA) qui seront détaillés ultérieurement. (Zou et al., 2021)

3. TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION ET DE L'ANXIÉTÉ EN 2022

Dans les études précliniques et cliniques, l'effet des psychobiotiques est comparé à un placebo ou au traitement pharmacologique actuel recommandé. Ce point sera brièvement consacré à ces traitements.

La dépression peut être traitée en première ligne soit par les ISRS, par exemple le citalopram ou la fluoxétine, soit par un antidépresseur tricyclique (ATC), notamment l'amitriptyline et l'imipramine. Le choix entre ces deux classes ne se fait pas en fonction de l'efficacité (qui s'est démontrée similaire), mais en fonction des effets indésirables, des interactions et des comorbidités du patient. Le traitement doit s'accompagner de mesures non pharmacologiques également. (CBIP, 2018a)

Du point de vue des effets indésirables observés, en voici ici quelques exemples. Ceux-ci sont non négligeables car les traitements ne seront pas toujours efficaces et ces effets indésirables pourraient être évités si des alternatives de traitement existaient. (CBIP, 2018a)

ISRS

- Troubles gastro-intestinaux
- Insomnie, agitation
- Hyponatrémie
- Saignements

¹ NB : La corticostérone est l'équivalent du cortisol chez les rongeurs parmi les glucocorticoïdes.

ATC

- Prise de poids
- Effets anticholinergiques
- Hypotension, tachycardie

L'efficacité d'un traitement antidépresseur peut être visible deux à six semaines après l'initiation de celui-ci. Pour éviter des effets indésirables trop importants, le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) recommande de commencer le traitement par la dose la plus faible, et d'augmenter éventuellement celle-ci par la suite. (CBIP, 2018a)

Il est à noter que les antidépresseurs mis sur le marché ne se sont pas avérés plus efficaces que le placebo dans le traitement de la dépression légère à modérée. Dans ces cas-là, une prise en charge psychothérapeutique semblerait plus efficace. (CBIP, 2018a)

Pour ce qui est de la prise en charge des troubles de l'anxiété, la fiche de transparence du CBIP parle de thérapie cognitive comportementale et de thérapie de relaxation. Parmi les prises en charge médicamenteuses se trouvent les benzodiazépines principalement, mais également les antidépresseurs. (CBIP, 2018b)

Il existe évidemment différents troubles de l'anxiété et les options thérapeutiques varient généralement d'un à l'autre, mais la tendance des benzodiazépines reste fort présente. Le plus gros problème des benzodiazépines est la dépendance progressive. De plus, leur effet à long terme est limité. (CBIP, 2018b)

Dès lors, au vu de ces options thérapeutiques sur le marché en 2022, de leurs bénéfices, mais aussi de leurs risques/ effets indésirables, une nouvelle alternative pour une meilleure prise en charge serait la bienvenue sur le marché et les psychobiotiques sont petit à petit en train d'émerger. Seront-ils efficaces dans le traitement de la dépression et de l'anxiété ?

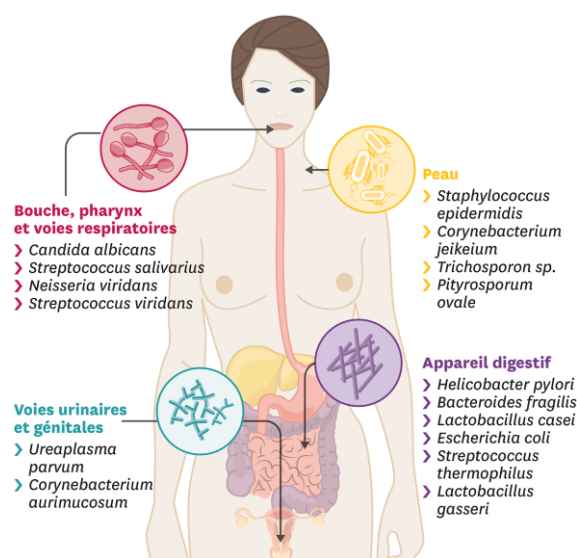
D. MICROBIOTE INTESTINAL

L'hypothèse générale du mécanisme d'action des psychobiotiques est donc bien une action sur le microbiote intestinal du patient, une tentative de restaurer l'homéostasie des bactéries présentes dans l'intestin d'un patient « sain ».

Le microbiote humain est un ensemble de 10^{14} microorganismes. Ceux-ci vivent sur et en nous et sont essentiels à l'homme en bonne santé. Le corps humain comporte plus de microbes que de cellules humaines et c'est également visible dans l'analyse des gènes : plus de 99% de nos gènes sont microbiens. (Cryan et al., 2019)

Il existe plusieurs microbiomes chez l'humain, c'est-à-dire environnements dans lesquels vivent des microorganismes spécifiques. On en trouve majoritairement sur la peau (microbiote cutané), au niveau des voies respiratoires, dans le tractus urogénital, au niveau des yeux et du tractus gastrointestinal (microbiote intestinal). C'est ce dernier qui intervient dans la communication entre l'intestin et le cerveau, notamment dans le cadre de la dépression et de l'anxiété. (Cryan et al., 2019)

Ces bactéries ont la particularité de ne pas provoquer de troubles chez l'hôte. Elles sont ainsi appelées bactéries commensales. Elles entretiennent une relation symbiotique avec celui-ci : chacun apporte quelque chose à l'autre. (Sarkar et al., 2016)



Pour la composition des microbiotes, l'image ci-dessous montre les microorganismes principaux retrouvés en fonction des localisations.

Ainsi, les bactéries principalement retrouvées au niveau digestif font partie des genres *Bacterioides*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Helicobacter*.

Figure 1: Composition des microbiotes (Lelivrescolaire, 2016)

L'analyse des données du microbiote humain a permis de classifier les 2 776 espèces de procaryotes isolées des matières fécales humaines en 11 phyla distincts. La très grande majorité se trouve parmi les Protéobactéries, Firmicutes, Actinobacteries et Bacteroidetes. (Cryan et al., 2019)

À l'avenir, le poids des études sur ces microorganismes et sur leurs bénéfices dans la santé humaine sera plus important, l'espère la science, grâce au séquençage du génome entier, autrement dit de la métagénomique. (Cryan et al., 2019)

Une certitude dans ce domaine est que le microbiote de chaque individu est différent et influencé par beaucoup de facteurs, du stade fœtal à l'enfance. L'hygiène diététique et la santé de la maman pendant la grossesse, puis le mode d'accouchement et l'allaitement influencent la composition du microbiote. Tout au long de la vie, l'alimentation et l'exposition à des antibiotiques pourront modifier/ déséquilibrer la composition de base de ce microbiote. (Kumbhare et al., 2019)

Le lien avec la dépression ou l'anxiété est plutôt clair : une dysbiose est observée dans ces pathologies, et de façon plus générale dans les maladies psychiatriques. La composition du microbiote est altérée chez ce genre de patients et en devient donc la cible des psychobiotiques.

E. PRÉBIOTIQUES, PROBIOTIQUES ET PSYCHOBIOTIQUES : DÉFINITIONS

Quelques définitions s'imposent à présent afin de clarifier le vocabulaire utilisé dans ce mémoire. Trois termes nécessitent d'être définis à savoir ce que sont les prébiotiques, probiotiques et psychobiotiques et les différences entre ceux-ci.

En premier lieu, que sont les prébiotiques ? L'organisme *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP) a revu dernièrement la définition des prébiotiques car celle-ci a fort évolué depuis sa « création » / description en 1921. (Cryan et al., 2019)

Ainsi, les prébiotiques sont actuellement définis comme suit :

« Un substrat utilisé de manière sélective par des microorganismes de l'hôte qui apporte un bénéfice en termes de santé ». (Gibson et al., 2017)

Les prébiotiques les plus connus sont l'inuline, les fructo-oligosaccharides, les galacto-oligosaccharides et les oligosaccharides se retrouvant dans le lait maternel.

La définition des probiotiques est la suivante :

« Microorganismes vivants qui, une fois administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice en termes de santé pour l'hôte ». (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, 2022)

Grace à ces définitions, la différence entre prébiotique et probiotique est bien nette. Les probiotiques sont des microorganismes vivants, alors que les prébiotiques serviront de substrats pour les microorganismes présents dans le microbiote du patient.

Enfin, le terme psychobiotiques est beaucoup plus récent que les deux précédents. Il a en effet été inventé en 2013 par les Professeurs Ted Dina et John Cryan.

« Les psychobiotiques sont des bactéries bénéfiques (probiotiques) ou un soutien pour ce type de bactéries (prébiotiques) qui influencent la relation entre l'intestin et le cerveau ». (Sarkar et al., 2016)

Des effets anxiolytiques et antidépresseurs sont sous-entendus par cette relation entre les bactéries et le cerveau. Ceux-ci peuvent être visibles aux niveaux émotionnel, cognitif, systémique et neuronal. (Sarkar et al., 2016)

F. VOIES DE COMMUNICATION ENTRE L'INTESTIN ET LE CERVEAU (THÉORIES)

Que l'intestin et le cerveau communiquent entre eux n'est plus un secret aujourd'hui. Toute la question ces dernières années a été de savoir quelles voies étaient empruntées pour ces échanges. Quatre voies principales ressortent à l'heure actuelle : tout d'abord la voie de l'inflammation et du système immunitaire, ensuite celle du nerf vague, puis celle des métabolites bactériens et enfin la communication via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). (Zou et al., 2021)

1. L'INFLAMMATION

L'inflammation est ainsi une voie de communication entre l'intestin et le cerveau, plus particulièrement les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

Cette voie de communication se base sur le principe du *sickness behavior*. Celui-ci définit les changements de notre organisme, notamment métaboliques, en cas d'agression, virale par exemple. Les adaptations de chaque organe à l'attaque virale sont en réalité initiées par les cellules immunitaires. Ce sont elles qui sont à la base de la poussée de fièvre ou encore de la perte musculaire. Ce sont des mécanismes qui permettent au patient malade de mieux faire face à l'agression. (Krapic et al., 2021)

Expliqué de manière plus simple, le corps d'un patient malade va présenter une réponse immunitaire et sécrétera par conséquent des cytokines pro-inflammatoires. Or, une personne malade est plutôt apathique, faible et non sociale. Ceci aide entre autres à préserver « l'énergie » du patient. (Krapic et al., 2021)

Dès lors, dans un sens comme dans l'autre, un patient en « moins bonne forme » (voire dépressif) aura des taux de cytokines pro-inflammatoires plus importants. Parmi les cytokines inflammatoires, le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-12 seront présentes. A l'inverse, les taux d'IL-10 seront généralement plus bas. (Krapic et al., 2021; Zou et al., 2021)

Cette théorie du *sickness behavior* est « applicable » et permet d'expliquer une des voies de communication entre l'intestin et le cerveau. Antonio Inserra parle de l'axe microbiote-intestin-inflammasome-cerveau. La notion d'inflammasome s'est rajoutée à l'axe mentionné depuis le début de ce travail. Il y aurait une corrélation entre l'état inflammatoire d'un patient ou d'un rongeur, autrement dit son taux de cytokines, et son comportement, son état social. (Inserra et al., 2018)

L'inflammasome *NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3* (NLRP3), une fois activé, renverse l'homéostasie du système immunitaire en initiant la cascade de l'IL-1 β . Le stress, plus ou moins chronique d'un patient, impacte le NLRP3 et l'IL-1 β . Ceux-ci affectent à leur tour les fonctions du cerveau et le comportement. Le patient est plus à risque de présenter des symptômes dépressifs.

Il existe donc une hypothèse de l'inflammasome dans l'apparition de la dépression. Comme décrit sur cette figure, deux théories sont proposées aujourd'hui. Tout d'abord la théorie bidirectionnelle entre l'immunité et le microbiote. L'un influence l'autre et inversement. Ensuite, la théorie unidirectionnelle a également été proposée. En voici les étapes :

- 1) Le stress active le NLRP3 ;
- 2) Le NLRP3 augmente les symptômes d'anxiété et de dépression ;
- 3) Par conséquent, les bactéries pro-inflammatoires intestinales seront surreprésentées ;
- 4) Celles-ci vont finalement modifier la biodisponibilité des métabolites.

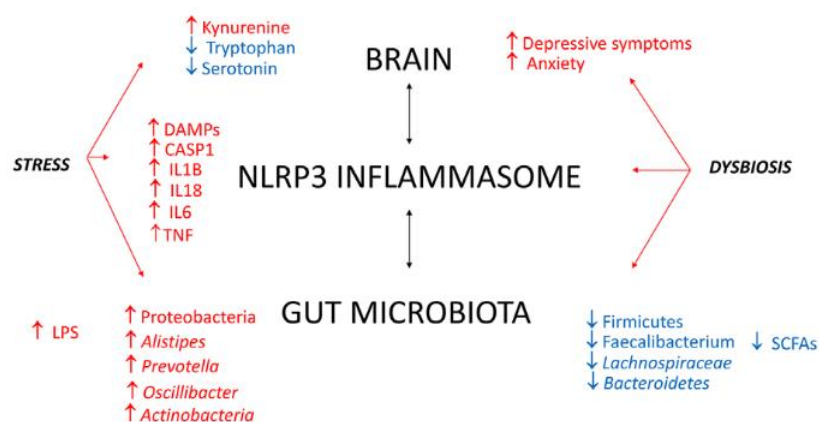


Figure 2: Axe microbiote-inflammasome-cerveau (Inserra et al., 2018)

Cet état pro-inflammatoire a également d'autres effets sur l'organisme. L'inflammation présente au niveau intestinal a un impact sur l'intégrité de la barrière intestinale et donc indirectement sur l'inflammation neuronale. (Zou et al., 2021)

Plusieurs « preuves » existent et font le lien entre l'inflammation et des maladies neurologiques. Un taux d'IL-17 produit par les lymphocytes T helper maternels pourrait causer des carences corticales ainsi que des troubles de l'autisme. Certaines études indiquent même que certains pathogènes comme *Neisseria meningitidis* induisent une réponse immunologique telle qu'elle peut affecter le comportement social. D'autres études ont également montré que des souris dépressives avaient des taux de TNF- α et d'IL1 β augmentés dans l'hippocampe. (Zou et al., 2021)

Enfin, en ce qui concerne les études interventionnelles avec un traitement probiotique, nombreuses d'entre elles ont montré une normalisation/ régularisation des taux des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. (Sarkar et al., 2016)

Il est à noter également que les cytokines pro-inflammatoires activeront l'axe HPA, ce qui ne fera que renforcer les symptômes anxieux/dépressifs. (Inserra et al., 2018)

2. LE NERF VAGUE

La théorie du nerf vague a surtout été étudiée avec la bactérie *Lactobacillus rhamnosus* JB1 par John Bienenstock. Les résultats de cette étude publiés en 2011 suggèrent ainsi des effets sur le comportement des souris, à savoir des effets antidépresseurs, anxiolytiques et anti-stress de la bactérie *Lactobacillus rhamnosus* JB1. Ces effets ont été mesurés grâce aux tests EPM et SIH qui seront expliqués plus tard.

Des connexions entre l'intestin et le cerveau se font par une voie neuronale, notamment via le nerf vague. Ce serait ainsi la théorie du nerf vague ainsi que la théorie du GABA qui expliqueraient ces résultats avec *L. rhamnosus* JB1. L'ingestion de *L. rhamnosus* JB1 a provoqué une augmentation de cette activité neuronale. Lors des expériences de J. Bienenstock et Bravo, la vagotomie a également permis de montrer que cette communication via le nerf vague est bien présente. En effet, les chercheurs n'ont pas observé d'effets sur une souris dont le nerf vague avait été sectionné. (Bravo et al., 2011)

Plusieurs résultats supportent ainsi cette théorie de la stimulation du nerf vague. Historiquement parlant, des stimulations chirurgicales du nerf vague, très invasives, étaient réalisées dans le traitement de la dépression. À présent, il est possible, et préférable, de réaliser cette stimulation grâce aux bactéries. Les bactéries transmettraient en effet des signaux depuis le système nerveux entérique jusqu'au système nerveux central (SNC) via ce nerf vague. (Zou et al., 2021) De plus, la stimulation du nerf vague aurait des effets anti-inflammatoires (Sarkar et al., 2016) et augmenterait le taux de GABA au niveau du liquide céphalorachidien (Janik et al., 2016). Cette augmentation du taux de GABA est visible grâce à des mesures en spectroscopie par résonance magnétique. L'augmentation de l'expression de ces récepteurs, et autrement dit de leur acide ribonucléique messager (ARNm) expliquerait l'augmentation du taux de GABA. (Bravo et al., 2011)

D'un autre côté, quand *L. rhamnosus* JB1 est donné à un rongeur dont le nerf vague est sectionné, il n'y aura pas d'effet observé de la bactérie donnée. (Janik et al., 2016)

Cette voie de communication via le nerf vague semble donc bien réelle/vraie et relativement importante au vu des effets produits par certaines souches de bactéries administrées. En bref, ces effets physiologiques et comportementaux observés à la suite de l'ingestion de *Lactobaccillus rhamnosus* dépendent du nerf vague pour la communication.

Deux études se contredisent cependant sur le sujet. Bravo (Bravo et al., 2011) a suggéré dans son étude un lien entre le nerf vague et le comportement, tandis que Bercik (Bercik et al., 2011) n'a pas conclu que la vagotomie modifiait quelque chose dans la communication neuronale entre l'intestin et le cerveau. (Janik et al., 2016) Tout n'est donc pas encore parfaitement clair.

3. LES MÉTABOLITES BACTÉRIENS, INCLUS LES NEUROTRANSMETTEURS ET SCFA

Les effets des psychobiotiques peuvent également s'observer au niveau de plusieurs métabolites.

Un métabolite jouant un rôle clé dans la régulation de l'humeur est la sérotonine. Celle-ci joue un rôle bien connu dans la dépression. La particularité de la sérotonine ou 5-HT est son incapacité à passer la barrière hématoencéphalique (BHE). En effet, c'est uniquement son précurseur, le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) qui passe cette barrière. La sérotonine est sécrétée en grande partie par les cellules entérochromaffines *like* (ECL) de l'intestin. (Tian et al., 2020)

Environ 90% de la sérotonine est synthétisée au niveau des intestins. Celle-ci peut avoir des effets sur la motilité intestinale notamment (au niveau périphérique). Concernant l'action centrale, celle-ci peut être régulée par une action sur le nerf vague et/ou via des enzymes, mais pour ce qui est d'un effet direct de la sérotonine au niveau du cerveau, tout n'est pas encore clair dans la littérature actuelle. De son côté, le 5-HTP participe à la synthèse de 5-HT dans l'hippocampe.

Les microorganismes présents dans l'intestin permettent aussi la fermentation de carbohydrates et ainsi la formation de SCFAs ou acides gras à chaînes courtes. Ces métabolites sont diminués dans la dépression et perturbent entre autres l'intégrité de la barrière intestinale avec un effet sur l'inflammation. De plus, ils ont la particularité de pouvoir passer la BHE et de participer au métabolisme cellulaire. Parmi ceux-ci, l'acétate, le propionate et le butyrate en sont les principaux. (Zou et al., 2021) A savoir également que les SCFAs affectent la BHE. En outre, les SCFAs agissent également sur la microglie et la neurogenèse. Les « souris sans germes » (*germ free mice*, GF) présenteront une immaturité au niveau du SNC et de la morphologie de la microglie. (Cryan et al., 2019)

En outre, l'ensemble des bactéries présentes naturellement dans notre intestin, constituant donc le microbiote « sain », produit des métabolites divers. En voici les principaux :

- *Bacillus* : dopamine et noradrénaline (NA)
- *Bifidobacteria* : GABA
- *Enterococcus et Streptococcus* : 5-HT
- *Escherichia coli* : NA et 5-HT
- *Lactobacilli* : GABA et acétylcholine (Ach). (Sarkar et al., 2016)

Ces neurotransmetteurs permettent ensemble un contrôle de la balance entre l'excitation et l'inhibition.

Parmi ces métabolites, le GABA est sécrété à la suite de modifications au niveau de l'ARNm de ses récepteurs. Certains sous-types de récepteurs GABA sont ainsi activés dans certaines régions particulières du cerveau grâce à des microorganismes spécifiques. GABA_{B1b} est ainsi induit dans la région cingulaire et pré limbique, alors que GABA_{A α 2} est diminué dans le cortex préfrontal et au niveau de l'amygdale, mais augmenté dans l'hippocampe. La souche la plus étudiée dans ce cadre est *Lactobacillus rhamnosus*. (Bravo et al., 2011; Janik et al., 2016)

Les métabolites bactériens sont donc loin de tous passer la BHE, mais ils ne sont pas pour autant inutiles dans leurs fonctions, via d'autres mécanismes.

4. L'AXE DU STRESS (HPA-CORTISOL) : VOIE CERVEAU - INTESTIN

L'intestin et le cerveau communiquent aussi via l'axe HPA et le cortisol. Cet axe est également le système de défense au stress. Ainsi, un stress aigu généré au niveau du cerveau active l'axe HPA et aboutit à une sécrétion de cortisol (ou de corticostérone chez les rongeurs). Chez un patient dépressif ou anxieux, les taux de CRH, d'ACTH et de corticostérone seront donc augmentés comparativement à un patient sain. L'axe HPA sera finalement dérégulé en cas de stress chronique. (Cryan et al., 2019; Tian et al., 2020)

La conséquence des modifications de cet axe sera une augmentation de volume de la glande pituitaire et des glandes surrénales (cortex), ainsi qu'une atrophie de l'hippocampe de par la présence de récepteurs aux glucocorticoïdes.

Le mécanisme expliquant cette sécrétion plus importante est l'altération du feedback négatif de la corticostérone. Ceci peut s'expliquer par une *down-regulation* des récepteurs aux glucocorticoïdes. Tous ces changements auront finalement pour conséquences une inflammation majorée, ainsi que les autres réactions qui s'en suivent (barrière plus perméable et cytokines pro-inflammatoires). (Tian et al., 2020) Les glucocorticoïdes affectent négativement la barrière intestinale et donc l'inflammation. (Sarkar et al., 2016)

Dans l'autre sens, l'axe HPA est augmenté chez un patient dépressif. Causes ou conséquences ? Une chose est certaine c'est que les deux sont intimement liés. (Zou et al., 2021)

Tout comme pour le nerf vague, des études ont été réalisées sur les effets du microbiote sur l'axe HPA. Les résultats vont dans le sens de cette théorie car en modifiant ou en supprimant le microbiote, l'axe HPA est bien affecté. (Bravo et al., 2011)

Fondamentalement, les communications sont donc bidirectionnelles : entre l'intestin et le cerveau, et entre le cerveau et l'intestin. L'un affecte l'autre.

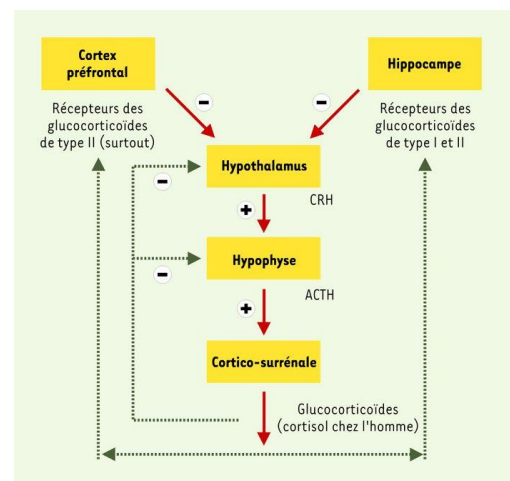


Figure 3: Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (Maheu and Lupien, 2003)

G. MÉTHODOLOGIE

En cherchant des nouveautés à propos des probiotiques, sujet que j'apprécie, je suis tombée sur le terme « psychobiotiques ». De là en a découlé ma question de recherche, dont voici le PICO :

- Patients : anxieux et/ou dépressifs
- Intervention : psychobiotiques (souches définies plus clairement dans ce mémoire)
- Comparaison : placebo et/ou antidépresseurs actuellement prescrits
- Outcome primaire : amélioration de l'état d'anxiété ou de l'état dépressif par la mesure de scores.

Pour trouver mes sources, j'ai tout d'abord cherché les MeSH associés à ma recherche. J'ai alors gardé les termes « anxiety », « anxiety disorder » et/ ou « depression ». Je suis ensuite tombée plus précisément sur le terme « major depressive disorder ». Le mot « psychobiotic » restait le même. Cependant, certains articles mentionnent plus globalement les probiotiques. J'ai donc recherché sur « psychobiotic » OU « probiotic ».

J'ai ainsi pu trouver de multiples articles plus ou moins récents sur le sujet, principalement des études individuelles randomisées contrôlées (RCT). J'ai consulté les sites électroniques PubMed et ScienceDirect. Le CBIP m'a également été utile.

Ma promotrice m'a également transmis la revue systématique de John F. Cryan « *The microbiota-gut-brain axis* » (Cryan et al., 2019) qui m'a apporté mes premières informations sur le sujet du microbiote en lien avec le cerveau.

J'ai également trouvé la méta-analyse de L. Chao dans la revue *Frontiers in Neurology* (Chao et al., 2020). En outre, j'ai pu confronter mes résultats à la revue systématique et méta-analyse publiée durant l'écriture de mon mémoire (février 2022) de H. Zhu et P. Tian (Zhu et al., 2022).

De plus, à la date de l'écriture de ce mémoire, il existe une autre méta-analyse en cours depuis août 2022 retrouvée sur le *National Institute for Health and Care Research* : « Assessment of Psychobiotics Efficacy on Patients with Depressive Disorder: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials » de K. Tanjaya (Krisanto Tanjaya, 2022).

H. ÉTUDES PRÉ-CLINIQUES ET ÉTUDES CLINIQUES

Pour pouvoir évaluer les différents effets des psychobiotiques sur les animaux et sur l'homme, il a fallu mettre au point des modèles d'études, non seulement comment créer un modèle anxieux et/ou dépressif, mais aussi comment mesurer cette anxiété et cette dépression. Quels sont les outcomes à prendre en compte dans l'analyse ?

1. COMMENT CRÉER DES MODÈLES ANIMAUX D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION ?

Deux modèles principaux sont utilisés pour créer des rongeurs anxieux/dépressifs. Le premier est le *chronic unpredictable mild stress (CUMS)* et le second est le *early-life stress (ELS)*.

CUMS est le modèle le plus courant pour créer une dépression chez le rongeur. Comme le dit le terme, le rongeur sera soumis à différents stress de manière chronique et non prévisible et cela aura pour conséquence des changements de comportement et d'humeur. Un exemple de protocole proposait ainsi une privation en eau et nourriture, une cage inclinée ou encore un objet étranger. (Antoniuk et al., 2019)

Le second modèle également très utilisé soutient l'idée que créer un stress dès la naissance chez l'animal va perturber son homéostasie et son développement. Au début de leur vie, ce sont le SNC et le microbiote qui se créent. Les rongeurs ayant subi un stress à la naissance présentent dans les études une dysbiose ainsi qu'un déficit dans certaines fonctions du SNC. Cet ELS est très souvent induit par la séparation maternelle (MS). Celle-ci peut être de quelques heures par jour ou totale. (Tremblay et al., 2021)

Enfin, le modèle d'animaux *sleep deprivation (SD)* fait aussi partie des modèles utilisés en laboratoire pour les études sur la dépression et l'anxiété. En effet, un manque chronique de sommeil affecte le niveau de stress. (Dhaliwal et al., 2018)

En plus de ces études pré-cliniques, il existe bien évidemment aussi des études cliniques sur l'être humain. Suivant les études, peuvent aussi bien être inclus des sujets sains que des patients présentant des troubles majeurs de l'humeur ayant été objectivés par un test ou encore des patients présentant une légère baisse d'humeur ou une anxiété plus présente. (Sarkar et al., 2016)

2. TYPES D'ANIMAUX

Ensuite, les modèles animaux choisis varient également en fonction des études. Cependant, les mâles sont très souvent les plus étudiés. Les modèles femelles sont très peu inclus dans les études pré-cliniques. L'espèce la plus couramment utilisée en laboratoire est la souris mâle C57BL6. (Tian et al., 2020) Toutefois, notamment dans l'étude de John Bienenstock, ce sont des souris BALB/c qui sont utilisées. Ces souris sont également des modèles de laboratoire, mais elles ont la particularité de présenter une anxiété intrinsèque plus importante. (Janik et al., 2016)

Les souris de laboratoire peuvent être « élevées » dans des conditions particulières pour pouvoir modifier leur microbiote. Ainsi, les souris GF sont des souris qui ne présentent pas de microbiote, contrairement aux souris *specific pathogen free*. Ces dernières sont en revanche assurées de ne pas avoir de germes pathogènes dans leur organisme. (Zou et al., 2021) Des rats de l'espèce Sprague-Dawley sont parfois utilisés aussi. (Sarkar et al., 2016) En outre, les souris gnotobiotiques sont des GF dans lesquelles le scientifique introduit une seule souche de bactéries. (Cryan et al., 2019)

3. OUTCOMES

Enfin, quand les chercheurs ont les modèles/ sujets qui correspondent au but de leur recherche, il s'agira ensuite de savoir ce qu'il faut mesurer ou analyser.

OUTCOMES PRIMAIRES

OUTCOMES PRÉ-CLINIQUES

Premièrement, du côté des études pré-cliniques, il existe une batterie de tests à réaliser pour évaluer l'anxiété et la dépression des animaux. Ci-après, un tableau « récapitulatif » des tests comportementaux qu'un chercheur peut réaliser.

Reported behaviour test and its criteria for evaluating anxiety and depression.

Behavioural Test	Phenotype	Main Detection Parameters (evaluation criteria)	Ref
Open field test (OFT)	Anxiety	Time spent in the center area	(Tian et al., 2020)
Elevate plus maze test (EPM)	Anxiety	Resident time in open arms Frequency enter into open arms	(Tian et al., 2019a)
Tail suspension test (TST)	Depression	Immobility time	(Chevalier et al., 2020)
Forced swimming test (FST)	Depression	Immobility time	(Chevalier et al., 2020)
Light/dark box test	Anxiety	Time stays in the light box; The number of transitions from one box to the other	(Tian et al., 2019a)
Marble burying test(MBT)	Compulsive and anxious behaviour	The number of marbles buried	(Zheng et al., 2020)
Sucrose preference test (SPT)	Anxiety/ hedonic deficit	The consumption of water and sucrose solution	(Tian et al., 2019a)
Barnes maze	Spatial memory and anxiety	Latency to enter escape box Errors to find out escape box	(Yang et al., 2020)
Step-down test	Anxiety	The latency for all four paws to step down onto a platform	(Tian et al., 2019a)
Morris water maze	Impairment in memory retention	Time spent in a specific area Frequency enters the target quadrant, transfer latency.	(Dhaliwal et al., 2018)
Passive avoidance test	working memory	Latency to shock freeze zone (SFZ) Number of making mistakes in SFZ	(Dhaliwal et al., 2018)
Three-chamber test	Social exploration	The time spent in each chamber of each tested mouse, number of nose contacts with an unfamiliar mouse	(Medina-Rodriguez et al., 2020)
Resident-intruder test	Social exploration	The latency to the first approach, Aggressive interactions (attack or menace), Non-aggressive interactions (grooming, general sniffing, and rearing) of the resident mouse	(Burokas et al., 2017)
Stress-induced hyperthermia (SIH)	Anxiety	Body temperature	(Burokas et al., 2017)
Female urine sniffing test	Depression/ Anhedonia	Sniffing time (male mice) for fresh urine from female mice in oestrus	(Burokas et al., 2017)

Figure 4: Tests comportementaux pour l'évaluation de l'anxiété et de la dépression (Zou et al., 2021)

Les détails sont expliqués dans le tableau. Certains tests reviennent tout de même plus souvent. Le test de la nage forcée (*Forced Swimming Test*, FST) est très souvent réalisé dans les études pour évaluer l'état dépressif du rongeur. La souris doit nager pour tenter de sortir du bocal. De plus, le *tail suspension test* (TST) permet également l'évaluation de la dépression. Un état immobile se traduirait par un abandon d'essayer de s'échapper et donc un comportement de désespoir. (Zou et al., 2021)

Par ailleurs, pour évaluer l'état d'anxiété, les tests sont un peu plus multiples. Par exemple, l'*open field test* (OFT) consiste à dire qu'une souris anxieuse restera beaucoup moins longtemps au milieu d'une pièce vide. Son activité locomotrice est ainsi analysée. Le *stress-induced hyperthermia* (SIH) est un test évaluant l'anxiété par la prise de température de l'animal. (Zou et al., 2021)

Deux autres tests pour mesurer l'anxiété sont le *elevated plus maze test* (EPM) et le *light-dark box test*. Le premier met en place un labyrinthe surélevé, à savoir quatre « bras » qui partent d'un point central. Certains bras sont couverts, d'autres non. L'état d'anxiété sera évalué en fonction du temps passé dans chaque bras. Le second test mesure le temps passé dans la box lumineuse, ainsi que le nombre de fois où l'animal sera passé de la box éclairée à la box noire. (Zou et al., 2021)

Bien d'autres tests existent sur les rongeurs. Dans le cadre de l'anxiété et de la dépression, il est très important de garder en tête que ce sont des maladies humaines et difficilement objectivables. Les comportements observés chez les rongeurs restent des modèles afin de mieux comprendre les effets des psychobiotiques, mais un rongeur reste non comparable à 100% à l'homme du point de vue de son comportement. (Antoniuk et al., 2019)

À cela se rajoutent des mesures, de métabolites principalement, qui présentent ainsi un caractère plus « objectivable ». Ces outcomes sont classés comme secondaires.

OUTCOMES CLINIQUES

Enfin, le chercheur doit également pouvoir évaluer l'effet du psychobiotique sur l'anxiété et la dépression de son sujet. Pour ce faire, il existe également une série de tests à réaliser.

Il existe tout d'abord le test HAD qui signifie *Hospital Anxiety and Depression Scale*. Il permet la détection de troubles anxieux et dépressifs en fonction du score obtenu. (Haute Autorité de Santé, 2014) Les détails des questions se trouvent en annexe (Annexe 1 : Test HAD (Haute Autorité de Santé, 2014)). Il en existe différents sous-types.

L'échelle de dépression de Hamilton (HAMD-17) permet aussi d'analyser les comportements d'un patient présentant des troubles de l'humeur. (Baer L. and Blais M. A., 2010)

Une autre échelle est celle de Montgomery et Asberg. Ce questionnaire reprend 10 questions. (Montgomery and Asberg, 1979)

Le test HSCL-90 peut être cité aussi. Celui-ci se base sur des critères comportementaux définis par le psychiatre Hopkins. (Lipman et al., 1979)

En outre, le taux de cortisol urinaire peut être mesuré chez un patient. En effet, le cortisol est bon biomarqueur d'un possible désordre émotionnel. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle peut quant à elle évaluer l'activité neurophysiologique (en lien notamment avec le BDNF et le facteur de transcription c-Fos⁺). (Sarkar et al., 2016)

Dans le tableau des effets des psychobiotiques (Tableau 2: Détails des études cliniques et effets des psychobiotiques), d'autres tests sont utilisés à savoir le PSS-10 (*Perceived Stress-Scale*), le Score DASS-42 (*Depression Anxiety and Stress scale*) le score GHQ (*General Health Questionnaire*) ou encore le score BDI (Inventaire de dépression de Beck).

OUTCOMES SECONDAIRES

Dans ces tableaux, les effets des différentes souches se regroupent. Dans l'ensemble, elles agissent sur les quatre voies de communication entre l'intestin et le cerveau, à savoir l'inflammation, le nerf vague, les métabolites et enfin l'axe du stress.

Les effets et leurs bénéfices s'expliquent par les théories sur les voies de communication expliquées plus haut.

L'administration de psychobiotiques peut diminuer l'inflammation en rééquilibrant les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 β , TNF- α) et les cytokines anti-inflammatoires (IL-10). (Cryan et al., 2019; Zou et al., 2021)

La stimulation du nerf vague a des effets anti-inflammatoires, notamment via la voie des SCFAs, et provoque une augmentation du taux de GABA également. De plus, du côté du nerf vague, si le rongeur a subi une vagotomie, aucun effet ne sera observé, par exemple après administration de *Lactobacillus rhamnosus JB1*. Le nerf vague est capital dans la voie du BDNF et du GABA. (Bravo et al., 2011; Janik et al., 2016)

Les taux des métabolites sont eux aussi modifiés à la suite de la prise de psychobiotiques. Les métabolites les plus souvent mesurés sont la 5-HT, 5-HTP, le GABA, la CRH, la corticostérone et le BDNF. Le BDNF a plusieurs effets, dont des effets anti-inflammatoires, via ce nerf vague justement. (Bravo et al., 2011; Sarkar et al., 2016) Les marqueurs d'activité neuronale glutamate, glutamine, acide N-acétyl aspartyl glutamique (tNAA) et GABA ont pu être mesurés par spectroscopie par résonance magnétique à la suite de la prise de JB1. Le glutamate est un neurotransmetteur exciteur, contrairement au GABA qui est un inhibiteur. Les variations des taux observés par Rafal Janik seraient selon lui bien la preuve d'un effet des psychobiotiques sur l'organisme. (Janik et al., 2016) Les SCFAs quant à eux améliorent la libération de 5-HT des cellules entérochromaffines *like* (ECL).

Beaucoup d'études concluent également à une diminution de l'axe HPA, permettant ainsi de diminuer l'inflammation et les effets des glucocorticoïdes.

Le chercheur mesure ainsi des paramètres biochimiques comme la 5-HT et le 5-HTP par chromatographie liquide à haute performance couplé à une fluorescence ou encore le BDNF, la CRH, la corticostérone et les cytokines pro-inflammatoires par la méthode d'analyse ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). (Tian et al., 2020) Plus précisément pour le GABA, le glutamate et le tNAA, John Bienenstock a utilisé l'ELISA. (Janik et al., 2016)

Un autre outcome consiste à analyser la séquence génomique de l'ARNm qui se trouve au niveau fécal. (Tian et al., 2020)

Pour en revenir à la voie de communication via le nerf vague, une autre mesure existe également. Les chercheurs réalisent une hybridation du GABA sur des souris ayant subi une vagotomie afin d'observer les effets ou non du nerf vague et du GABA. (Bravo et al., 2011)

I. EFFETS DES PSYCHBIOTIQUES SUR LES ÉTATS D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION

Tout d'abord, l'administration des psychobiotiques peut agir sur les différentes voies de communication entre l'intestin et le cerveau et en modifier des variables. Ces effets se traduiront ensuite, ou pas, par des améliorations des états d'anxiété et/ou de dépression.

Voici ci-dessous deux tableaux récapitulant les effets des principales souches de bactéries étudiées. Le premier tableau (Tableau 1: Détails des études pré-cliniques et effets des psychobiotiques) présente les résultats des études sur des modèles animaux et le second (Tableau 2: Détails des études cliniques et effets des psychobiotiques) se concentre sur les études cliniques réalisées à ce jour. Le classement se fait ici par étude. Les caractéristiques de chaque étude sont ainsi détaillées.

Ces tableaux regroupant des études pré-cliniques et cliniques permettent d'avoir une vue plus générale sur les caractéristiques de celles-ci. Les études réalisées sur les animaux ont l'avantage de présenter des outcomes primaires et « secondaires » ; ces outcomes secondaires correspondant ici à des mécanismes d'action des psychobiotiques.

Ensuite, les études cliniques présentent l'outcome fort, à savoir une amélioration des états d'anxiété et de dépression. C'est précisément ce qui est recherché par l'administration de psychobiotiques.

Tableau 1: Détails des études pré-cliniques et effets des psychobiotiques

Auteur et année	Type d'étude (design)	Modèles	n = ...	Souche(s) de bactéries	Dose, posologie et durée du traitement	Outcomes primaires	Mécanismes
(Tian et al., 2020)	Etude expérimentale	Souris mâles adultes C57BL/6 <u>Modèle d'anxiété :</u> CUMS	n = 40 Randomisation en 4 groupes <ul style="list-style-type: none"> • Contrôle non CUMS • Contrôle CUMS • Fluoxétine • CCFM1025 	<i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025	<u>Concentration :</u> 10 ⁹ CFU/mL <u>Posologie :</u> 0,1 mL/10g de poids/jour <u>Durée :</u> 5 semaines de traitement +1 semaine de tests comportementaux	↓ Symptômes de type dépression (mesure du temps d'immobilité) et d'anxiété (mesure du temps passé au centre de la zone)	↓ Axe HPA Régulation de l'expression de BDNF et c-Fos dans le cerveau Restauration du profil bactériologique sain (↓ <i>B. pseudolongum</i> et ↑ <i>B. breve</i>) ↑ Taux 5-HTP
(Peng et al., 2019)	Etude expérimentale	Rats Sprague-Dawley <u>Modèle de séparation maternelle</u> (MS)	n = 32 (Contrôle : placebo) n = 26 (Traitement)	<i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-R001 (95%) et R0052 (5%) (Lacidofil®)	<u>Concentration :</u> 10 ⁹ CFU/mL <u>Posologie :</u> Solution réhydratée dans l'eau (dam's drinking) <u>Durée :</u> Post-natal J2 → J14	Amélioration des symptômes de type anxiété (via le <i>elevated plus maze test</i> et le <i>light-dark box test</i>)	↓ Taux ACTH et corticostérone ↓ Taux BDNF et c-Fos ⁺ Modifications épigénétiques dans les générations suivantes (transfert du stress)

Auteur et année	Type d'étude (design)	Modèles	n = ...	Souche(s) de bactéries	Dose, posologie et durée du traitement	Outcomes primaires	Mécanismes
(Dhaliwal et al., 2018)	Etude expérimentale	Souris mâles Swiss albinos <u>CUMS et SD</u> (<i>sleep deprivation</i>)	<u>CUMS</u> : • n = 16 (contrôle) • n = 16 (MTCC) <u>SD</u> : • n = 14 (contrôle) • n = 8 (MTCC)	<i>Lactobacillus plantarum</i> MTCC 9510	<u>Posologie</u> : 2 x 10 ⁹ CFU/jour <u>Durée</u> : 28 J et 21 J	CUMS : ↓ Symptômes type dépression SD : ↓ Symptômes type anxiété	↓ TNF- α , corticostérone, LPS (lipopolysaccharides)
(Bravo et al., 2011)	Etude expérimentale	Souris BALB/c mâles	n = 16 groupe probiotique n = 20 groupe contrôle	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB-1	<u>Posologie</u> : 10 ⁹ CFU/mL/jour <u>Durée</u> : 28 jours	↓ Comportement d'anxiété et de dépression (via test SIH, EPM et FST)	↑ Expression ARNm GABA _{B1b} et GABA _{Aα2} Stimulation du nerf vague ↓ Taux corticostérone
(Savignac et al., 2014)	Etude expérimentale	Souris mâles BALB/c	n = 22	<i>Bifidobacterium longum</i> 1714 ou <i>Bifidobacterium breve</i> 1205	<u>Posologie</u> : 10 ⁹ CFU/jour <u>Durée</u> : 21-41 jours	<i>B. longum</i> : ↓ Stress, anxiété et dépression <i>B. breve</i> : ↓ Anxiété via tests SIH, EPM, TST, etc.	

Tableau 2: Détails des études cliniques et effets des psychobiotiques

Auteur et année	Type d'étude (design)	Sujets	n = ...	Souche(s) de bactéries	Dose, posologie et durée de traitement	Outcomes primaires	Outcomes secondaires
(Akkasheh et al., 2016)	RCT Placebo Double aveugle	MDD (prise de citalopram comme traitement)	n = 40 (20 Placebo, 20 Probiotic)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	<u>Dose</u> : 2 x 10 ⁹ CFU/g de chaque bactérie <u>Posologie</u> : 1 gélule/jour <u>Durée</u> : 8 semaines	Réduction significative du score BDI après les 8 semaines de traitement	↓ Taux insuline sérique ↑ Taux glutathion
(Chong et al., 2019)	RCT Placebo Double aveugle	Dépression et anxiété	n = 111 volontaires (55/65)	<i>Lactobacillus plantarum DR7</i>	<u>Posologie</u> : 10 ⁹ CFU/jour <u>Durée</u> : 12 semaines	↓ Stress et anxiété (via DASS-42)	↓ Taux cortisol, TNF- α , IFN- γ
(D. Benton, 2006)	RCT Placebo Double aveugle	Participants hommes et femmes	n = 124	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota (dans un lait fermenté)	<u>Durée</u> : 3 semaines	Pas d'effet significatif observé en général MAIS Parmi les patients avec un score d'humeur faible : amélioration significative de l'humeur	

Auteur et année	Type d'étude (design)	Sujets	n = ...	Souche(s) de bactéries	Dose, posologie et durée de traitement	Outcomes primaires	Outcomes secondaires
(Allen et al., 2016)	Etude placebo-contrôle Essai clinique croisé en cross-over	Volontaires sains masculins	n = 22	<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	<u>Posologie</u> : 10 ⁹ CFU/jour <u>Durée</u> : 4 semaines	↓ Stress (via PSS-10)	
(Messaoudi et al., 2011)	RCT	Sujets avec un taux de cortisol urinaire (UFC) plus bas que la moyenne	n = 25	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 et <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 en combinaison	<u>Posologie</u> : 3 x 10 ⁹ CFU/ stick/jour <u>Durée</u> : 30 jours	↓ Anxiété et dépression (via HSCL-90, HADS, PSS, 24H UFC)	
(Eskandarza deh et al., 2021)	RCT Placebo Double aveugle	Sujets atteints de trouble anxieux généralisé	n = 48	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	<u>Posologie</u> : 18 x 10 ⁹ par jour (1 gélule) + Sertraline 25 mg ² <u>Durée</u> : 8 semaines	↓ symptômes d'anxiété supérieure dans le groupe probiotique + sertraline que dans le groupe contrôle (sertraline)	

² La sertraline est un ISRS. Elle est habituellement donnée dans le traitement des troubles de panique et d'anxiété sociale à des doses de 50 mg (départ à 25 mg par jour). Un traitement antidépresseur démarre à 50 mg par jour et peut monter jusqu'à 200 mg. (CBIP, 2022)

Différents éléments ressortent de ces tableaux. Tout d'abord, à propos des études pré-cliniques, les souches de bactéries restent très vagues. Les différents potentiels psychobiotiques sont testés, et ce à des dosages relativement faibles sur les modèles animaux. Les dosages sont de l'ordre de 1 à 2 x 10⁹ CFU par jour. L'intérêt des études pré-cliniques passe aussi par l'identification des mécanismes d'action des psychobiotiques administrés. Suivant les mesures effectuées, les voies de communication entre l'intestin et le cerveau sont retrouvées parmi les outcomes « secondaires ». En revanche, les outcomes primaires sont moins clairs et moins transposables étant donné que ce sont des modèles animaux d'anxiété et de dépression. Des effets significatifs sont observés au niveau des tests réalisés, mais cela reste difficile à imaginer chez l'homme.

Ensuite, les études cliniques sont plus parlantes au niveau des résultats car l'outcome fort s'y retrouve. Globalement, un effet est observé avec les souches retrouvées dans les études citées dans le tableau. L'effet peut-être plus ou moins important sur l'amélioration des états d'anxiété et de dépression, et ce surtout en fonction des types de patients dans l'étude. En effet, l'étude de Benton (D. Benton, 2006) présente un effet global nul. Néanmoins, en divisant la population étudiée et en se concentrant sur les patients ayant un score d'humeur plus faible au départ, l'effet devient significatif. Chez l'homme, la diminution des symptômes d'anxiété et de dépression (mesurés notamment via des scores ou des échelles) est d'autant plus importante si les participants à l'étude présentent réellement de l'anxiété et/ou de la dépression. Plutôt logique : il sera difficile d'observer une amélioration d'un score de dépression chez quelqu'un qui a déjà un bon score au début de l'étude.

Les dosages de bactéries utilisés dans les études cliniques sont bien supérieurs aux dosages dans les études pré-cliniques. Les psychobiotiques sont administrés à des dosages allant jusque 6 voire 18 x 10⁹ CFU par jour. En ce qui concerne les souches de bactéries, la tendance va généralement à l'association de plusieurs d'entre elles dans une même formule. Une gélule contient souvent au minimum une souche de *Lactobacillus* et une souche de *Bifidobacterium*. Sur ces six études, les souches *L. acidophilus*, *B. longum* et *B. bifidum* ressortent légèrement plus. Malgré tout, la liste des études présentées dans ces tableaux n'est pas exhaustive et ne représente pas la réalité de toutes les études réalisées. De plus, il semblerait que *B. longum* ait souvent un effet sur l'anxiété.

Les études présentées dans le tableau sont des études avec des effets positifs observés. Il existe évidemment des études pour lesquelles la conclusion est négative ou nulle. L'étude clinique de Rudzki et al. réalisée en 2019 (Rudzki et al., 2019) est ainsi arrivée à la conclusion d'une absence de différence entre le groupe placebo et le groupe probiotique au niveau des scores HAMD-17, SCL-90 (*Symptom Checklist 90*). Il s'agissait de la souche *Lactobacillus plantarum* 299v. Cependant, les outcomes secondaires comportent en une amélioration des fonctions cognitives ainsi qu'une diminution du taux de kynurénine. La voie de la kynurénine serait impliquée dans la physiopathologie de la dépression.

De même, l'étude préclinique de Desbonnet et al. en 2009 n'a pas eu que des conclusions positives. Suite à l'administration de *Bifidobacteria infantis* 35624, les chercheurs n'ont pas observé de changements comportementaux dans les tests. En revanche, plusieurs outcomes secondaires (liés aux mécanismes) étaient bien présents, à savoir une augmentation du taux de 5-HTP ou encore une diminution des cytokines pro-inflammatoires.

Enfin, la méta-analyse de Limin Chao (Chao et al., 2020) datant de mai 2020 permet d'avoir une récente vue d'ensemble et « conclusion » sur l'effet des psychobiotiques dans la dépression et l'anxiété avec un caractère plus statistique. Cette méta-analyse reprend 10 études RCT de qualité. Voici ci-dessous les critères d'inclusion et d'exclusion de la méta-analyse.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. RCT of probiotics for participants with depression, anxiety or under stress;2. Studies that compared the difference between probiotics and placebos. No limitations on dosage, strain, or form of probiotics;3. Reports that used similar methods and a scientific rating scale for depression and anxiety e.g., Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) or Beck Depression Inventory (BDI).4. All participants are adults (age ≥ 16 years).5. All participants had no medication history within the 3 months or during the study; <p>Studies that met any one of the following criteria were excluded:</p> <ol style="list-style-type: none">1. No control group (placebo treatment) in the article;2. Did not report post-intervention scores on depression and anxiety;3. Participants who had other diseases.4. Research on pregnant women. |
|--|

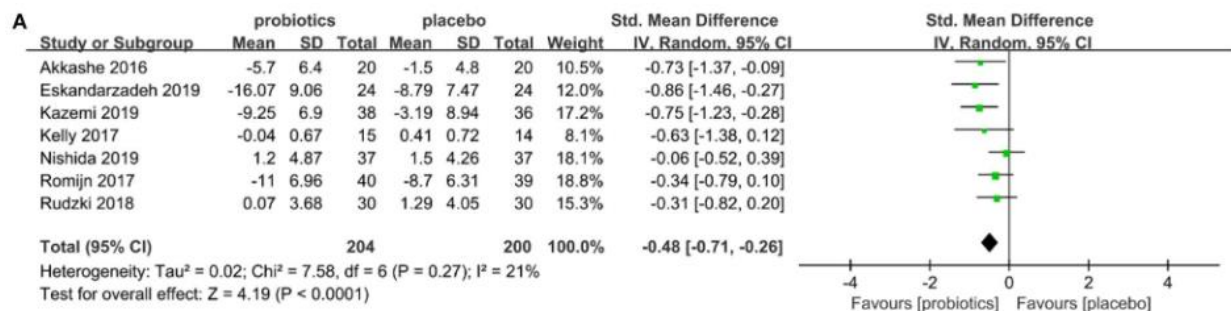
Figure 5 : Critères d'inclusion et d'exclusion de la méta-analyse de Chao et al. (Chao et al., 2020)

Il s'agit donc bien d'un ensemble d'études cliniques. Ces études ont eu lieu sur trois types de patients : dépressifs, anxieux ou sous stress. L'intervention consiste en un ou plusieurs psychobiotique(s) et ce groupe traitement est toujours comparé à un groupe contrôle. Les échelles utilisées pour mesurer les outcomes primaires sont HADS ou le BDI afin d'harmoniser les résultats.

Les chercheurs ont ainsi analysé l'ensemble des études, ce qui fait un total de 685 participants.

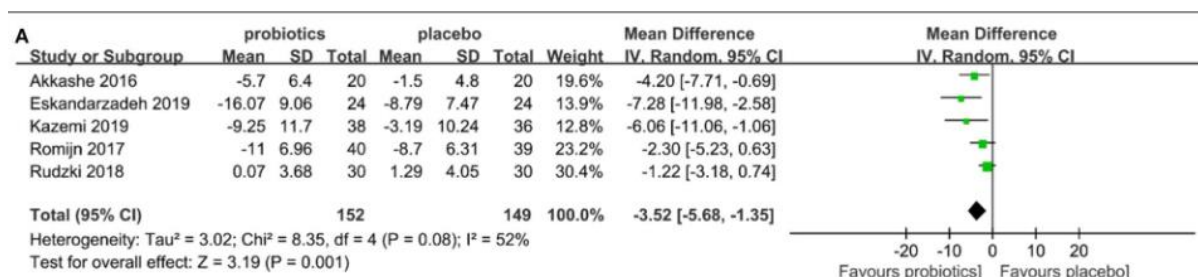
Dans une analyse statistique globale, les chiffres montrent une différence moyenne normalisée (SMD, *Standard Mean Difference*) significative pour les scores de dépression avec un SMD de 0,48 (IC, intervalle de confiance 0,71 - 0,26) en faveur des probiotiques (Tableau 3 : Méta-analyse de Chao et al., résultats généraux sur les scores de dépression (Chao et al., 2020)). Cependant, les scores d'anxiété ne se sont pas vus améliorés par l'administration de psychobiotiques (SMD =0.00).

Tableau 3 : Méta-analyse de Chao et al., résultats généraux sur les scores de dépression (Chao et al., 2020)



En outre, les trois sous-groupes ont été analysés séparément et les conclusions qui en ressortent sont plus tranchantes. En effet, dans le groupe des patients anxieux et/ou dépressifs, l'effet observé sur les scores de dépression est significatif avec un SMD de 3.52 (IC 5,68 – 1,35) (Tableau 4 : Méta-analyse de Chao et al., résultats du sous-groupe anxiété/dépression sur les symptômes dépressifs (Chao et al., 2020)). L'effet est donc plus marqué dans le sous-groupe « malade » pour les symptômes dépressifs, comparativement à l'analyse globale. En revanche, la diminution des symptômes d'anxiété reste toujours beaucoup moins significative. L'ensemble des tableaux des résultats de cette méta-analyse se trouve en annexe sous forme de *forest plot* (Annexe 2 : Résultats de la méta-analyse de chao et al. sous forme de *forest plots* (Chao et al., 2020)).

Tableau 4 : Méta-analyse de Chao et al., résultats du sous-groupe anxiété/dépression sur les symptômes dépressifs (Chao et al., 2020)



Les conclusions de cette étude vont donc dans le sens des bienfaits des psychobiotiques, mais pas pour n'importe quelle population. Les psychobiotiques semblent montrer leurs effets chez les patients anxieux et/ou dépressifs lorsqu'il s'agit de symptômes dépressifs. C'est dans ce cadre-là que l'effet le plus important est observé. Les effets des psychobiotiques sur les états d'anxiété paraissent eux plus mitigés.

La méta-analyse de H. Zhu datant de février 2022 (Zhu et al., 2022) semble être plus hétérogène au niveau des caractéristiques de ses études. En effet, des patients sains, des patients âgés de plus de 65 ans, des sujets dépressifs ainsi que des patients dépressifs atteints du syndrome du côlon irritable (SCI) s'y retrouvent. Les résultats semblent dès lors plus difficiles à interpréter au vu de la diversité des patients. La méta-analyse de Chao mentionnée auparavant présentait plus de critères d'exclusion, à savoir notamment l'absence d'autres maladies. Cela peut être à la fois positif et négatif. D'un côté, la méta-analyse de Chao semblerait contenir moins de variables confondantes, mais d'un autre côté, celle de Zhu paraîtrait plus représentative de la réalité.

Néanmoins, malgré cette grande hétérogénéité, les résultats semblent bons pour les scores de dépression chez les patients en dépression et atteints du SCI. Les souches données dans ces deux études sont *Bacillus coagulans* MTCC5856 et *Bifidobacterium longum* NCC3001. La différence moyenne strictement normalisée (SMD) est respectivement de 0,95 et 1,01.

De plus, les études présentant un SMD relativement plus important concernent les *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175.

C'est principalement la forme solide de psychobiotiques qui est la plus efficace (gélules généralement). Celles-ci semblent présenter de meilleurs résultats que les formes liquides et présentent aussi plus de facilités.

Cette seconde méta-analyse a la particularité de présenter également les effets indésirables retrouvés après la consommation de ces psychobiotiques. Ceux-ci sont très peu nombreux. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux, de nausées temporaires ou encore une augmentation d'appétit. Cela représente en tout 27 patients sur les 675 patients du groupe traitement.

J. PSYCHOBIOTIQUES OUI, MAIS LESQUELS ?

« Psychobiotiques » est un terme général, mais qui peut sous-entendre beaucoup de souches de bactéries différentes. Beaucoup ont été testées dans des études sur la dépression et l'anxiété. Les souches qui sembleraient avoir le plus de poids se trouvent dans le tableau en annexe (Annexe 3 : Tableau rappel sur les dosages des psychobiotiques), à savoir les souches du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*.

En outre, voici d'autres souches également étudiées, mais moins fréquemment que les autres : *Bifidobacterium dentium*, *Mycobacterium vaccae*, *Limosillolactobacillus fermentum* CECT5716, *Lactobacillus* PS23 ou encore *Bacteroides thetaiotaomicron*. Celles-ci entraînent aussi des réponses de l'organisme.

Les psychobiotiques sont aujourd'hui souvent associés entre eux ou sont même parfois associés avec un prébiotique par exemple.

En plus des souches qui varient d'une étude à l'autre, les quantités de celles-ci ainsi que leur méthode d'obtention varient aussi d'une étude à l'autre. Il n'y a pas de réel consensus. Les chercheurs se basent sur d'autres publications, mais chacun teste comme il le souhaite.

Il faut tout d'abord savoir que les bactéries sont obtenues, dans le cas par exemple de JB1 et des études de John Bienenstock donc, après décongélation (-80°C) de 5×10^9 bactéries et mise en suspension dans 1,5 mL de la gélose Man-Rogosa-Sharpe, gélose qui permet la croissance des bactéries *Lactobacillus*. Le milieu est ensuite centrifugé à 2000 rotations par minute pendant 15 minutes à 20°C. Le surnageant est alors jeté et le culot est lavé avec une solution

saline tamponnée au phosphate (PBS). L'étape de centrifugation est répétée trois fois et la solution finale est formulée avec du PBS. La concentration finale en JB1 de cette solution est de 5×10^9 CFU/mL. (Janik et al., 2016) La culture peut parfois être supplémentée par de la L-cystéine. (Tian et al., 2020) D'autres méthodes d'obtention existent (Tian et al., 2020).

Comme observé dans les tableaux pages 31 à 34, les « dosages » des psychobiotiques varient généralement entre 10^9 et 18×10^9 CFU par jour.

Dans les études pré-cliniques, les psychobiotiques sont souvent administrés par gavage pour que les bactéries puissent arriver au niveau de l'intestin.

Seulement quelques études cliniques ont fait le choix de comparer le traitement psychobiotiques au traitement de la dépression sur le marché aujourd'hui, à savoir les ISRS. Ainsi, l'étude d'Eskandarzadeh conclut à une différence significative entre le groupe placebo (sertraline) et le groupe intervention (sertraline + psychobiotiques) à propos du score Hamilton Rating Scale for anxiety. Le score de dépression (BDI) est également diminué, mais cette diminution n'est pas significative. Les patients étaient des patients présentant des troubles de l'anxiété généralisée. (Eskandarzadeh et al., 2021)

K. DISCUSSION

Avant de clôturer ce travail, le point discussion s'impose à présent. Que retenir des psychobiotiques ? Où en est-on aujourd'hui ? Qu'est-ce qui est critiquable ? Peut-on y croire ?

1. CRITIQUE SUR LA RÉALISATION DES ÉTUDES

Premièrement, dans la réalisation des études, plusieurs éléments sont à noter. La variabilité entre les études est très importante et il n'y a pas de consensus dans la mise en place des protocoles. Les espèces des souris utilisées ne sont pas les mêmes partout et l'anxiété « naturellement plus présente » chez les souris de type BALB/c dans l'étude de John Bienenstock n'est pas négligeable dans le cadre d'études sur la dépression et l'anxiété.

Sachant que les femmes ont une plus grande tendance à la dépression (Tian et al., 2020), utiliser uniquement des rongeurs mâles dans les études sur la dépression et l'anxiété manque de cohérence. Des études mixtes ou plus centrées sur les femelles seraient donc nécessaires. Il en existe, mais beaucoup moins.

2. ETUDES QUI SE CONTREDISENT, PASSER DE L'ANIMAL À L'HOMME

De nombreuses études ont jusqu'à aujourd'hui donné des résultats positifs pour les effets des psychobiotiques sur les rongeurs. Chaque étude mesure des éléments différents, mais dans l'ensemble, des variations sont observées. Un exemple est l'étude de John Bienenstock sur la souche *Lactobacillus* JB1. (Bravo et al., 2011)

Certes, des effets ont été observés sur les rongeurs, mais toute la question est de savoir si cela est applicable à l'homme. Une équipe de scientifiques Irlandais a ainsi tenté de reproduire l'expérience sur les humains. Malheureusement pour eux, les résultats n'étaient pas ceux attendus. L'article posté s'intitule « *Lost in translation* » (Kelly et al., 2017). En d'autres termes, cela voudrait dire que les résultats obtenus chez les modèles animaux ne seraient pas transposables à l'homme.

Cependant, en analysant l'étude, celle-ci reste critiquable et donc la recherche non terminée. En effet, les chercheurs ont travaillé avec des sujets sains. Or, dans l'étude, le scientifique souhaite avoir une amélioration d'un score/ d'une échelle d'évaluation de la dépression et de l'anxiété. Si le patient démarre avec un score très bas de dépression et d'anxiété, il sera difficile d'observer une amélioration de celui-ci. Cette critique va dans le même sens que la conclusion de la méta-analyse de Chao et al. (Chao et al., 2020). La discussion n'est donc pas close sur le sujet.

En outre, la plus grosse supposition dans le cadre de ces études reste le fait de supposer que les comportements observés chez la souris traduiraient une anxiété et/ou une dépression chez l'homme. Il est donc difficile d'induire chez la souris une dépression telle qu'elle est retrouvée chez l'homme. Les modèles aident à visualiser, mais il ne faut pas oublier qu'ils restent des modèles. Les comportements observés chez la souris sont-ils en corrélation avec la dépression ?

3. HYPOTHÈSES, RELATION CAUSALE ? PREUVES ?

Sur le sujet des psychobiotiques et des découvertes des voies de communication entre l'intestin et le cerveau ces dernières années, beaucoup de liens ont été découverts entre les éléments. Les souris dépressives présentent une augmentation de la stimulation de l'axe HPA. Cause ou conséquence de la dépression ? Cette question reste aujourd'hui difficile à répondre.

Des relations entre l'axe HPA et la dépression existent. Des relations entre le nerf vague, le GABA et la dépression existent.

Ce qui est certain, c'est que les avancées dans la compréhension des moyens de communication entre l'intestin et le cerveau ont été conséquentes ces dernières décennies.

4. TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION : SUFFISANT ?

Dans cette discussion intervient aussi le terme de suffisance. Est-ce que les psychobiotiques seront suffisants pour traiter une dépression ? Est-ce que ce n'est pas risqué pour un patient dépressif de prendre un « médicament » si on n'est pas sûre qu'il soit à 100% efficace ? Qu'en est-il du risque de suicide ? La santé mentale du patient est en jeu.

Certaines études proposaient des associations entre des psychobiotiques et des antidépresseurs existants. Est-ce la solution ? Cela permettrait-il peut-être de diminuer la dose des antidépresseurs ? Malheureusement, il n'y a pas eu assez d'études de comparaison d'un ISRS à un psychobiotique chez l'homme aujourd'hui. C'est ce qui manque grandement à l'heure actuelle. Les psychobiotiques apporteront-ils un bénéfice par rapport aux antidépresseurs proposés actuellement comme traitement ?

La plupart des études sur le sujet parlent très peu des différents types de dépression. Chacun est différent et les troubles du comportement sont variables. Il y a bien évidemment les troubles majeurs dépressifs, mais aussi la dépression saisonnière, des troubles dépressifs persistants ou encore la dépression post-partum par exemple. (Schimelpfening N., 2021) Chacun pourra-t-il recevoir le même type de psychobiotiques ? Les scientifiques devront-ils mieux cibler leur population dans le traitement par des psychobiotiques ?

5. CHOIX DE LA POPULATION

Comme dit ci-dessus, il existe bien différents types de dépression. L'anxiété est également ressentie différemment chez chacun. En outre, pour voir un effet significatif, il faudrait administrer le psychobiotique à quelqu'un qui pourrait avoir une amélioration de ses scores d'anxiété et de dépression. Par conséquent, les études devraient se centrer beaucoup plus sur des patients dépressifs et anxieux, plutôt que sur des sujets sains, ce qui a peu de sens dans la pratique clinique.

Dans l'ensemble, l'administration de psychobiotiques ne peut pas faire de mal, malgré que les études mentionnent peu les effets indésirables observés. Le microbiote « sain » pourra être régénéré et rétablir ainsi un équilibre homéostatique. Des modifications des variables des outcomes secondaires seront peut-être observées sans qu'il n'y ait d'effet clinique particulier.

Sur le même sujet du choix plus précis de la population, la méta-analyse de Zhu suggère un choix de souches plus adapté par tranches d'âge. (Zhu et al., 2022)

6. CHOIX DE LA SOUCHE

Le plus grand choix dans le traitement par des psychobiotiques restera toujours le choix de la souche de bactéries. Il en existe énormément. Chacune a sa particularité. Certes, certaines souches sont plus récurrentes dans les études, comme celles appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, mais aucune conclusion sur une souche idéale n'a été tirée jusqu'à aujourd'hui. Or, pour créer un psychobiotique, la souche doit bien être clairement définie.

L. PSYCHOBOTIQUES : AUJOURD'HUI ?

Qu'en est-il du pharmacien d'aujourd'hui ? Un pharmacien pourrait-il vendre des psychobiotiques ? En existe-t-il sur le marché aujourd'hui ?

Différents psychobiotiques sont aujourd'hui sur le marché, beaucoup en vente en ligne, et voici les caractéristiques de cinq d'entre eux dans le tableau ci-après.

Comme premier commentaire, cela paraît plutôt clair que les indications données sur les sites en ligne sont très vagues (« gestion harmonieuse de l'humeur »). Ce sont des termes pour, au fond, cacher la dépression.

Ensuite, en ce qui concerne les dosages, ceux-ci sont assez élevés, similaires aux études cliniques présentant les plus hauts dosages. Qu'en est-il des effets indésirables ? Ceux-ci sont peu mentionnés dans les études. Cela signifie-t-il qu'il n'y en a pas ? Il manque des données sur les effets indésirables et la « toxicité » potentielle. Les probiotiques et psychobiotiques présentent tout de même de manière générale moins d'effets indésirables que d'autres médicaments « classiques ».

Tableau 5: Spécialités de psychobiotiques en 2022

Noms commerciaux	Melioran® Psychobiotic (NewPharma, 2022)	Bacterelax® (24Pharma, 2022)	Zeus Psychobiotic® (Naturitas, 2022)	Psychobiotiques Complexe® de Vit'All+ (Aroma-zen, 2022)	Probid® et Probiants® (Cerebiome, 2020) Au Brésil
Souche(s) de bactéries présentes	<ul style="list-style-type: none"> <i>Lactobacillus paracasei</i> LA903 <i>Lactobacillus casei</i> LA205 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> 	20 x 10 ⁹ de bactéries intestinales (mélange de souches probiotiques)	<ul style="list-style-type: none"> <i>Bifidobacterium infantis</i> (5 x 10⁹ CFU) <i>Lactobacillus helveticus</i> (5 x 10⁹ CFU) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (5 x 10⁹ CFU) <i>Lactobacillus acidophilus</i> (5 x 10⁹ CFU) 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Bifidobacterium longum</i> R0175
Composition (autres)	Vitamine B6	<ul style="list-style-type: none"> Extrait de safran (<i>Crocus sativus</i>) Vitamine B5, Vitamine B3, Vitamine B2, Vitamine B6, Vitamine B1, Acide folique, Biotine, Vitamine D, Vitamine B12. 	<ul style="list-style-type: none"> Extrait sec <i>Hypericum Perforatum</i> (300 mg) N-acétyl cystéine (100 mg), L-Tryptophane (100 mg), <i>Hericum Erinaceus</i> (100 mg), Extrait sec <i>Crocus Sativus</i> (50 mg), Vitamine B6 (1,4 mg), Mélatonine (1 mg). 	<ul style="list-style-type: none"> Vitamine B6 Vitamine B9 	/
Dosage(s)	18 x 10 ⁹ CFU/gélule	3 x 10 ⁹ CFU/gélule	/	5 x 10 ⁹ CFU	
Posologie	1 gélule/jour à jeun	1 à 2 gélules par jour	1 gélule/jour le soir 3H avant de dormir	1 gélule/jour en dehors des repas	1 gélule par jour Boîtes de 5, 10 ou 30 gélules
Indications « internet »	Stress chronique et anxiété	Stress et relaxation	Aide les états dépressifs et favorise le sommeil	Favoriser une gestion harmonieuse de l'humeur et du stress	Action sur le niveau de stress et sur la balance émotionnelle

NB : ces gélules sont gastro-résistantes

En outre, il n'y a pas de consensus sur le moment de prise des psychobiotiques, une fois à jeun, avant de dormir, hors des repas. Ces spécialités restent des bactéries, peu importe la souche et il ne semble pas avoir d'importance sur le moment de prise. Cela a-t-il de l'importance ? Cela reste peut-être à étudier dans de futures études.

Pour les souches retrouvées dans ces psychobiotiques, ce sont bien celles que l'on retrouve le plus fréquemment dans les études qui s'y retrouvent. Ainsi, *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus helveticus* se retrouvent dans le Bacterelax®, vendu en pharmacie aujourd'hui en Belgique. Vit'All+ ® contient lui *Lactobacillus acidophilus*, qui semblait également montrer un effet sur l'anxiété et la dépression dans les études cliniques.

En revanche, les études n'ont pas étudié la combinaison avec des vitamines, le safran ou encore la mélatonine. Dès lors, avec peu d'études sur les psychobiotiques, pas d'étude sur la combinaison des psychobiotiques et des autres composés, comment connaître les bénéfices des psychobiotiques ?

Ces psychobiotiques retrouvés en ligne, se retrouvent-ils aussi en pharmacie ? Si cela était le cas, cela indiquerait-il un meilleur niveau de confiance en la spécialité et un avenir dans le traitement de la dépression (et de l'anxiété ?).

Dans le cadre de ce mémoire, j'ai réalisé une enquête auprès de plusieurs pharmacies afin d'en savoir un peu plus sur la situation actuelle des psychobiotiques en officine et l'avis des pharmaciens sur le sujet. Globalement, les pharmaciens connaissent ou ont déjà vaguement entendu parler des psychobiotiques, mais le Bacterelax® est plus à leur connaissance. Les pharmacies ont cette spécialité de stock souvent après le passage du délégué de la firme.

La tendance de délivrance du Bacterelax® par le pharmacien va plutôt vers les patients anxieux ou alors vers les patients qui ne se sentent pas bien moralement. Les patients peuvent également avoir lu le fascicule s'il était dans l'officine ou vu la campagne publicitaire démarrée en janvier 2022.

Enfin, à propos des avis de chaque pharmacien, ceux-ci sont plutôt pour le concept des psychobiotiques, mais avec des commentaires. Il manque d'études actuellement. Le Bacterelax® pourrait être délivré à un patient anxieux, mais c'est plus difficile face à un patient

en dépression. Le prix de la spécialité est aussi un argument en défaveur. En effet, elle n'est pas remboursée contrairement aux antidépresseurs prescrits.

Pour autant, les pharmaciens ont également mentionné des aspects positifs du concept des psychobiotiques, à savoir qu'une fois informés, il serait « facile » d'en vendre une boîte à un patient qui ne se sent simplement pas très bien moralement. En outre, une pharmacienne a évoqué l'alternative aux benzodiazépines données dans l'anxiété et provoquant beaucoup de dépendance. Si d'autres études étaient réalisées, l'association avec les antidépresseurs serait également possible.

En bref, l'avis des pharmaciens sur l'avenir des psychobiotiques est globalement favorable et positif. Le sujet des probiotiques et psychobiotiques reste évidemment aujourd'hui délicat. Certains professionnels de la santé y sont plus favorables et d'autres moins.

L'ensemble des réponses obtenues dans le cadre de cette enquête se trouve en annexe (Annexe 5 : Résultats de l'enquête réalisée en officine).

Il est important de noter qu'il n'y a aucune allégation de santé sur les psychobiotiques actuellement. Voici par exemple sur la figure ci-dessous les allégations de santé du Bacterelax®.

Bacterelax®
Résistance au stress
Fonction psychologique², Equilibre émotionnel¹, Humeur positive¹, Détente¹, Système nerveux²

Bacterelax®
Fonctions psychologiques¹,
Humeur positive¹, Système nerveux¹,
Equilibre émotionnel¹, Détente¹

- Sans gluten
- Sans lactose
- Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'allergie concomitante de traitement contre la dépression.
- 30 Gélules

¹Contient du safran et des vitamines B3, B6 et B12 qui contribuent à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux

²Contient du magnésium et les vitamines B3, B6 et B12 qui contribuent à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux

Utilisation : 1 gélule/jour
Conditionnement : 30 gélules

Sans gluten Sans lactose Sans sucres ajoutés

Figure 6: Les allégations de santé du Bacterelax® (Astel Medica, 2023)

Les allégations de santé indiquées, à savoir « Fonctions psychologiques, humeur positive, système nerveux, équilibre émotionnel, détente » correspondent aux autres composants du Bacterelax®, à savoir le safran, le magnésium et les vitamines, mais pas aux psychobiotiques présents dans cette spécialité.

C'est pour cette raison que les psychobiotiques sont forcément associés à ces composés. Sans cela, les psychobiotiques seuls n'auraient pas les indications précises. Des preuves suffisantes permettront peut-être demain d'offrir aux psychobiotiques des allégations de santé.

L'avenir des psychobiotiques sera-t-il limité à cet usage dans les symptômes d'anxiété ou va-t-il pouvoir être élargi aux « vraies » dépressions ? Les études cliniques des prochaines années seront déterminantes.

M. CONCLUSION

En conclusion, il se pourrait que les psychobiotiques soient aujourd'hui l'avenir dans le traitement de la dépression. Les résultats de la méta-analyse de Chao l'ont bien montré. La différence moyenne normalisée à propos des symptômes de dépression est de 3,52 en faveur des psychobiotiques dans le groupe des patients anxieux ou dépressifs. En revanche, pour l'anxiété, les effets semblent plus mitigés et moins prononcés. Evidemment, les résultats des études ne sont pas tous significatifs. Il arrive qu'ils soient nuls. Parfois, l'effet est visible, mais seulement en mesurant un certain paramètre. Le design de chaque étude est différent et cela reste difficile de les comparer entre elles.

Les découvertes sur les voies de communication et sur les effets des psychobiotiques se sont multipliées ces dernières années. L'intestin et le cerveau communiquent entre eux et c'est à présent une certitude.

En bref, avec de nouvelles études cliniques, et surtout avec des cohortes plus grandes, les psychobiotiques pourraient prendre de l'ampleur dans la prise en charge de la dépression. A l'avenir, et pour une meilleure confiance dans les psychobiotiques, la souche et les dosages devront être évalués et définis plus précisément. Un dosage de 18×10^9 CFU par jour n'a pas semblé poser problème. Ces études devraient inclure un traitement antidépresseur tel qu'un ISRS comme comparaison plutôt qu'un placebo. Les pharmaciens pourraient ainsi le conseiller avec plus de poids et de preuves. Si des souches de bactéries devaient être retenues comme psychobiotiques aujourd'hui, ce serait *Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *Bifidobacterium longum* ainsi que *B. bifidum*. On pourrait aussi imaginer un traitement antidépresseur combinant un psychobiotique et un ISRS à plus faible dose.

Enfin, dans la globalité, les pharmaciens sont en faveur du concept des psychobiotiques. Leurs commentaires sont principalement le manque d'études et également le prix des produits.

En conclusion de ce mémoire, il reste encore bien des questions sans réponse sur le sujet ou avec des réponses trop vagues. L'avenir des psychobiotiques reste prometteur et bien d'autres études vont être réalisées. La recherche avance et le pharmacien de demain pourra certainement plus facilement qu'aujourd'hui conseiller des psychobiotiques face à un patient anxieux ou dépressif.

N. BIBLIOGRAPHIE

- 24Pharma, 2022. Bacterelax 30 Gélules [WWW Document]. URL <https://www.24pharma.be/fr/bacterelax-30-gelules> (accessed 10.9.22).
- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M.R., Asemi, Z., Esmailzadeh, A., 2016. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 32, 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
- Allen, A.P., Hutch, W., Borre, Y.E., Kennedy, P.J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Clarke, G., 2016. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry* 6, e939–e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- American Psychological Association, 2022. Anxiety [WWW Document]. <https://www.apa.org>. URL <https://www.apa.org/topics/anxiety> (accessed 4.4.22).
- Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E., Wlodarczyk, J., 2019. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 99, 101–116. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
- Aroma-zen, 2022. Psychobiotiques Complexe - Souches microbiotiques - Vit'All+ 30gélules [WWW Document]. Aroma-zen.com. URL <https://www.aroma-zen.com/psychobiotiques-complexe-30-gelules-p-12051.html> (accessed 10.9.22).
- Astel Medica, 2023. Bactecal D | Astel Medica [WWW Document]. URL <https://www.astel-medica.com/bacterelax.php> (accessed 1.14.23).
- Baer L., Blais M. A., 2010. Handbook of Clinical Rating Scales and Assessment in Psychiatry and Mental Health.
- Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., Macri, J., McCoy, K.D., Verdu, E.F., Collins, S.M., 2011. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology* 141, 599-609.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>
- Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., Cryan, J.F., 2011. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- CBIP, 2022. Accueil [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/start> (accessed 12.8.22).
- CBIP, 2018a. Folia Dépression [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F45F07B> (accessed 4.4.22).
- CBIP, 2018b. Fiches de transparence anxiété [WWW Document]. URL <https://ft.cbip.be/fr/frontend/indication-group/2/summary> (accessed 4.4.22).
- Cerebiome, 2020. The first psychobiotic in Brazil – Cerebiome [WWW Document]. URL <https://cerebiomebylallemand.com/news/the-first-psychobiotic-in-brazil/> (accessed 10.9.22).
- Chao, L., Liu, C., Sutthawongwadee, S., Li, Y., Lv, W., Chen, W., Yu, L., Zhou, J., Guo, A., Li, Z., Guo, S., 2020. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Neurol.* 11, 421. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00421>
- Chong, H.X., Yusoff, N.A.A., Hor, Y.-Y., Lew, L.-C., Jaafar, M.H., Choi, S.-B., Yusoff, M.S.B., Wahid, N., Abdullah, M.F.I.L., Zakaria, N., Ong, K.-L., Park, Y.-H., Liong, M.-T., 2019. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes* 10, 355–373. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0135>
- Cryan, J.F., O’Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., Codagnone, M.G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A.V., Guzzetta, K.E., Jaggard, M., Long-Smith, C.M., Lyte, J.M., Martin, J.A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O’Connor, R., Cruz-Pereira,

- J.S., Peterson, V.L., Rea, K., Ritz, N.L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E.M., van de Wouw, M., Ventura-Silva, A.P., Wallace-Fitzsimons, S.E., Hyland, N., Clarke, G., Dinan, T.G., 2019. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews* 99, 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- D. Benton, 2006. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*.
- Dhaliwal, J., Singh, D.P., Singh, S., Pinnaka, A.K., Boparai, R.K., Bishnoi, M., Kondepudi, K.K., Chopra, K., 2018. *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510 supplementation protects from chronic unpredictable and sleep deprivation-induced behaviour, biochemical and selected gut microbial aberrations in mice. *J Appl Microbiol* 125, 257–269. <https://doi.org/10.1111/jam.13765>
- Eskandarzadeh, S., Effatpanah, M., Khosravi-Darani, K., Askari, R., Hosseini, A.F., Reisian, M., Jazayeri, S., 2021. Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional Neuroscience* 24, 102–108. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1598669>
- Gibson, G.R., Hutkins, R., Sanders, M.E., Prescott, S.L., Reimer, R.A., Salminen, S.J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K.S., Cani, P.D., Verbeke, K., Reid, G., 2017. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Haute Autorité de Santé, 2014. Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale.
- Inserra, A., Rogers, G.B., Licinio, J., Wong, M.-L., 2018. The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression. *BioEssays* 40, 1800027. <https://doi.org/10.1002/bies.201800027>
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, 2022. Probiotics [WWW Document]. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). URL <https://isappscience.org/for-scientists/resources/probiotics/> (accessed 4.4.22).
- Janik, R., Thomason, L.A.M., Stanis, A.M., Forsythe, P., Bienenstock, J., Stanis, G.J., 2016. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *NeuroImage* 125, 988–995. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.018>
- Kelly, J.R., Allen, A.P., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P.J., Farid, N., Murphy, E., Boylan, G., Bienenstock, J., Cryan, J.F., Clarke, G., Dinan, T.G., 2017. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, Behavior, and Immunity* 61, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.018>
- Krapić, M., Kavazović, I., Wensveen, F.M., 2021. Immunological Mechanisms of Sickness Behavior in Viral Infection. *Viruses* 13, 2245. <https://doi.org/10.3390/v13112245>
- Krisanto Tanjaya, 2022. Assessment of Psychobiotics Efficacy on Patients with Depressive Disorder: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [WWW Document]. URL https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022348953 (accessed 1.2.23).
- Kumbhare, S.V., Patangia, D.V., Patil, R.H., Shouche, Y.S., Patil, N.P., 2019. Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood. *J Biosci* 44, 49. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9860-z>
- Lelivrescolaire, 2016. Quels sont les microorganismes au contact de notre corps ? | Lelivrescolaire.fr [WWW Document]. URL <https://www.lelivrescolaire.fr/page/16121145> (accessed 10.8.22).
- Lipman, R.S., Covi, L., Shapiro, A.K., 1979. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL). *Journal of Affective Disorders* 1, 9–24. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(79\)90021-1](https://doi.org/10.1016/0165-0327(79)90021-1)
- Maheu, F., Lupien, S., 2003. La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable ? *ms* 19, 118–124.

- Messaoudi, M., Violle, N., Bisson, J.-F., Desor, D., Javelot, H., Rougeot, C., 2011. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2, 256–261. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108>
- Montgomery, Asberg, 1979. Echelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression.
- Naturitas, 2022. Psychobiotique (Old DePre Bac) [WWW Document]. URL <https://www.naturitas.fr/p/complements/enzymes-digestives-et-probiotiques/probiotiques-et-prebiotiques/psychobiotique-old-depre-bac-30-capsules-zeus> (accessed 10.9.22).
- NewPharma, 2022. PiLeJe Mélioran Psychobiotic 30 Gélules | Newpharma [WWW Document]. URL <http://www.newpharma.be/pharmacie/pileje/846097/pileje-melioran-psychobiotic-30-gelules.html> (accessed 10.9.22).
- Peng, H.-H., Tsai, T.-C., Huang, W.-Y., Wu, H.-M., Hsu, K.-S., 2019. Probiotic treatment restores normal developmental trajectories of fear memory retention in maternally separated infant rats. *Neuropharmacology* 153, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.04.026>
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., Szulc, A., 2019. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 100, 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.010>
- Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, J.F., Burnet, P.W.J., 2016. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends in Neurosciences* 39, 763–781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
- Savignac, H.M., Kiely, B., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2014. *Bifidobacteria* exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol. Motil.* 26, 1615–1627. <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>
- Schimelpfening N., 2021. 7 Types of Depression You May Not Know About [WWW Document]. Verywell Mind. URL <https://www.verywellmind.com/common-types-of-depression-1067313> (accessed 10.9.22).
- Tian, P., O’Riordan, K.J., Lee, Y., Wang, G., Zhao, J., Zhang, H., Cryan, J.F., Chen, W., 2020. Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of Stress* 12, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100216>
- Tremblay, A., Lingrand, L., Maillard, M., Feuz, B., Tompkins, T.A., 2021. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 105, 110142. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110142>
- World Health Organization, 2022. Définition de la dépression [WWW Document]. URL <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition> (accessed 4.4.22).
- World Health Organization, 2021. Depression [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed 4.4.22).
- World Health Organization, 2017. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates.
- World Health Organization, 2016. Investing in treatment for depression and anxiety leads to fourfold return [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news/item/13-04-2016-investing-in-treatment-for-depression-and-anxiety-leads-to-fourfold-return> (accessed 4.4.22).
- Zhu, H., Tian, P., Zhao, J., Zhang, H., Wang, G., Chen, W., 2022. A psychobiotic approach to the treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Functional Foods* 91, 104999. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.104999>
- Zou, R., Tian, P., Xu, M., Zhu, H., Zhao, J., Zhang, H., Chen, W., Wang, G., 2021. Psychobiotics as a novel strategy for alleviating anxiety and depression. *Journal of Functional Foods* 86, 104718. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104718>

ANNEXE 1 : TEST HAD (HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ, 2014)

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

<p>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - La plupart du temps 3 - Souvent 2 - De temps en temps 1 - Jamais 0 	<p>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 0 - Parfois 1 - Assez souvent 2 - Très souvent 3
<p>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, tout autant 0 - Pas autant 1 - Un peu seulement 2 - Presque plus 3 	<p>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus du tout 3 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1 - J'y prête autant d'attention que par le passé 0
<p>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, très nettement 3 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1 - Pas du tout 0 	<p>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, c'est tout à fait le cas 3 - Un peu 2 - Pas tellement 1 - Pas du tout 0
<p>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant que par le passé 0 - Plus autant qu'avant 1 - Vraiment moins qu'avant 2 - Plus du tout 3 	<p>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autant qu'avant 0 - Un peu moins qu'avant 1 - Bien moins qu'avant 2 - Presque jamais 3
<p>5. Je me fais du souci</p> <ul style="list-style-type: none"> - Très souvent 3 - Assez souvent 2 - Occasionnellement 1 - Très occasionnellement 0 	<p>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vraiment très souvent 3 - Assez souvent 2 - Pas très souvent 1 - Jamais 0
<p>6. Je suis de bonne humeur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jamais 3 - Rarement 2 - Assez souvent 1 - La plupart du temps 0 	<p>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souvent 0 - Parfois 1 - Rarement 2 - Très rarement 3
<p>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oui, quoi qu'il arrive 0 - Oui, en général 1 - Rarement 2 - Jamais 3 	
<p>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presque toujours 3 - Très souvent 2 - Parfois 1 - Jamais 0 	

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Références

- Zigmond A.S., Snaith R.P. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361-370. Traduction française : J.F. Lépine.
- « L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie » sous la direction de J.D. Guelfi, éditions Pierre Fabre. Présentée également dans : *Pratiques médicales et thérapeutiques*, avril 2000, 2, 31.

ANNEXE 2 : RÉSULTATS DE LA MÉTA-ANALYSE DE CHAO ET AL. SOUS FORME DE FOREST PLOTS (CHAO ET AL., 2020)

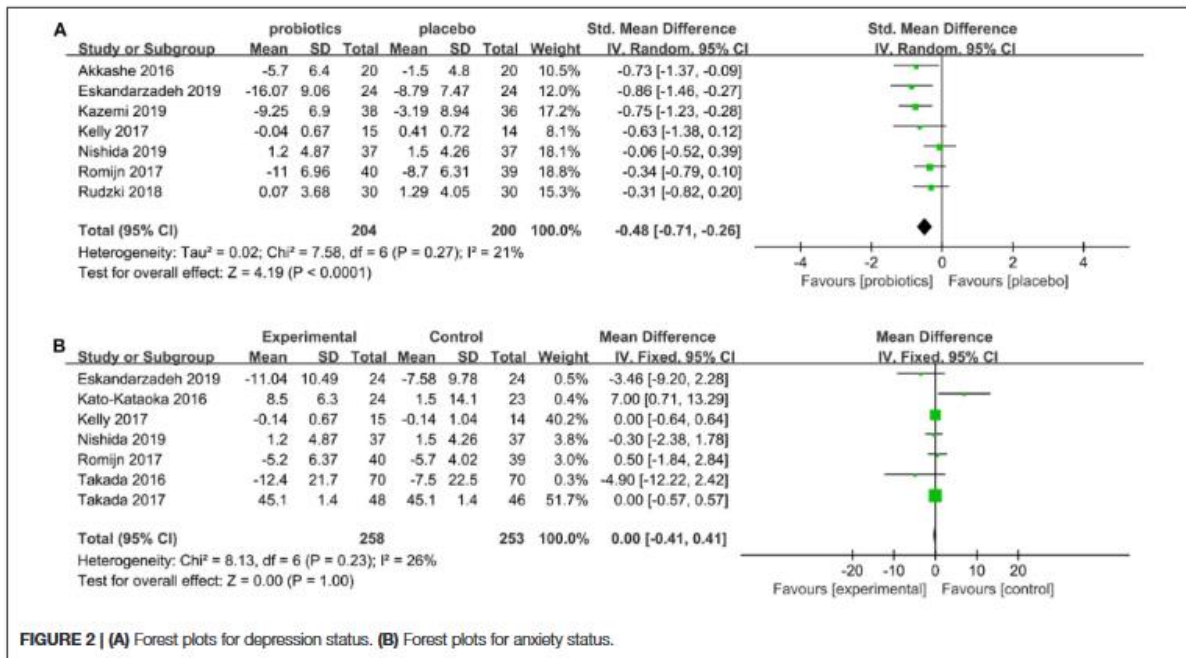


FIGURE 2 | (A) Forest plots for depression status. (B) Forest plots for anxiety status.

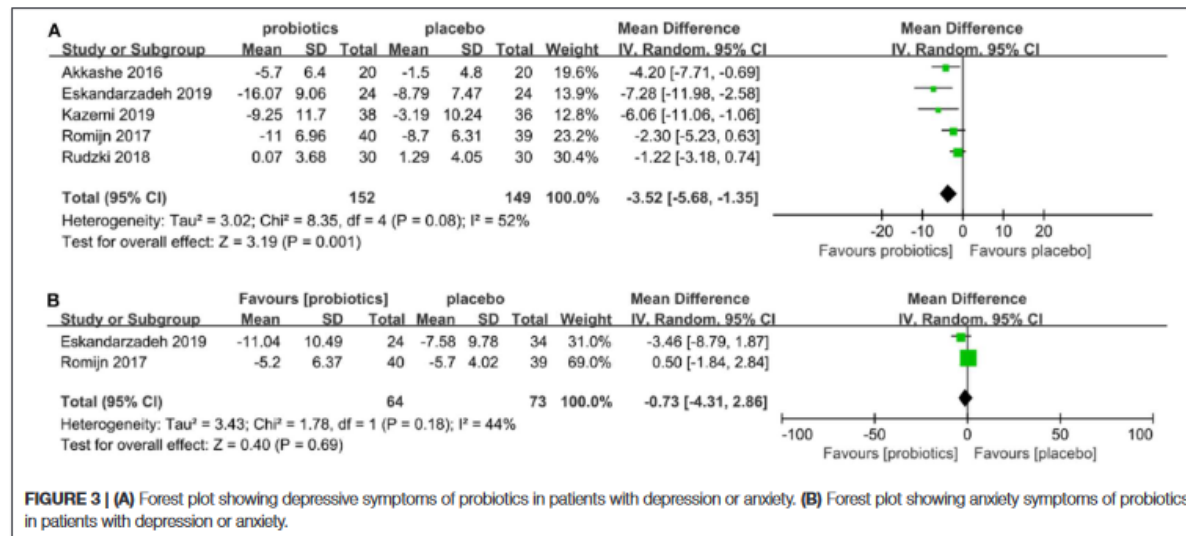
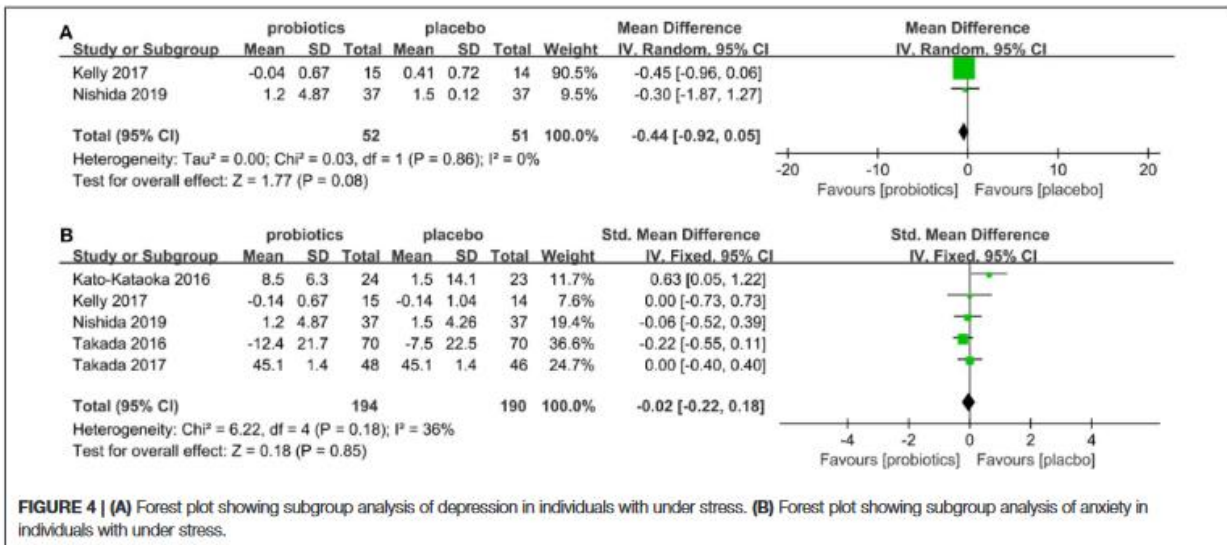


FIGURE 3 | (A) Forest plot showing depressive symptoms of probiotics in patients with depression or anxiety. (B) Forest plot showing anxiety symptoms of probiotics in patients with depression or anxiety.



ANNEXE 3 : TABLEAU RAPPEL SUR LES DOSAGES DES PSYCHBIOTIQUES

Dosages par jour (CFU)	Souche de bactérie	Modèle ou sujet	Durée d'administration	Étude (source)
10 ⁹	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> JB1	Souris mâles BALB/c	28 jours	(Bravo et al., 2011)
10 ⁹	<i>Bifidobacterium longum</i> 1714 ou <i>Bifidobacterium breve</i> 1205	Souris mâles BALB/c	21 à 41 jours	(Savignac et al., 2014)
10 ⁹ /mL	<i>Lactobacillus helveticus</i> Rosell-R001 (95%) et R0052 (5%) (Lacidofil®)	Rats Sprague-Dawley	Post-natal J2 → J14	(Peng et al., 2019)
10 x 10 ⁹	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Humains	8 semaines	Rudzki et al. (Rudzki et al., 2019)
2 x 10 ⁹ de chaque souche	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Humains MDD	8 semaines	(Akkasheh et al., 2016)
10 ⁹	<i>Bifidobacterium longum</i> 1714	Sujets sains masculins	4 semaines	(Allen et al., 2016)
18 x 10 ⁹	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Sujets atteints de troubles anxieux généralisés	8 semaines	(Eskandarzadeh et al., 2021)

« LES PSYCHOBIOTIQUES : FUTUR TRAITEMENT DE L'ANXIÉTÉ ET DE LA DÉPRESSION ? »

OÙ EN EST-ON EN PHARMACIE ?

1. Savez-vous ce que sont des **psychobiotiques** ?

.....

.....

2. Connaissez-vous le Bacterelax® ?

- OUI
- NON

.....

3. Avez-vous des Bacterelax® en stock dans votre pharmacie ? En vendez-vous régulièrement ?

.....

.....

4. Si oui, à quel type de patients en délivrez-vous ? Sur base de vos conseils ou à la demande spécifique du patient pour le produit ?

- Patient anxieux, mais qui ne veut pas prendre de « médicaments »
- Patient qui ne se sent pas bien moralement, mais qui n'a pas de prescription d'antidépresseurs ou n'en veut pas
- Patient qui vient chercher spécifiquement du Bacterelax®

.....

.....

5. Qu'en pensez-vous de manière générale de l'idée des psychobiotiques ? Seriez-vous prêt à en conseiller/délivrer plus souvent dans le futur si d'autres études venaient appuyer leur intérêt ?

Les psychobiotiques sont des bactéries, du genre *Lactobacillus* ou *Bifidobacteria* par exemple, indiquées dans les troubles de l'anxiété et la dépression. En effet, chez ces patients, les voies de communication entre l'intestin et le cerveau sont altérées. Les bactéries intestinales jouent un rôle dans cette communication et rétablissent ainsi l'équilibre.

.....

.....

.....

.....

RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE EN OFFICINE SUR LES PSYCHBIOTIQUES

Voici la liste des réponses obtenues.

1. Savez-vous ce que sont des **psychobiotiques** ?
 - Vaguement : 1
 - Oui : 6 pharmacies
 - Non : 2 pharmacies
2. Connaissez-vous le Bacterelax® ?
 - Oui : 8 pharmacies
 - Non : 1 pharmacie
3. Avez-vous des Bacterelax® en stock dans votre pharmacie ? En vendez-vous régulièrement ?
 - Bacterelax® en stock :
 - Non : 3 pharmacies
 - Oui : 6 pharmacies, dont un présentoir, après passage du délégué
 - Vente régulière : non
4. Si oui, à quel type de patients en délivrez-vous ? Sur base de vos conseils ou à la demande spécifique du patient pour le produit ?
 - Aucune prescription de Bacterelax® ; les médecins ne semblent pas encore convaincus.
 - Patient **anxieux** qui ne veut pas prendre de « médicaments »
 - Certains patients l'ont pris après avoir lu le fascicule
 - Bacterelax® délivré pour un patient présentant une « humeur fragile »
 - Il s'agit souvent d'achats spontanés et les pharmaciens ont peu de retours.
 - Un patient qui a déjà essayé plusieurs autres « traitements » et chez qui ça ne fonctionne pas pourrait essayer le Bacterelax®.
 - Si un patient est convaincu du concept des probiotiques, alors le pharmacien pourra facilement lui délivrer le Bacterelax®.

5. Qu'en pensez-vous de manière générale de l'idée des psychobiotiques ? Seriez-vous prêt à en conseiller/délivrer plus souvent dans le futur si d'autres études venaient appuyer leur intérêt ?
- i. « Oui, nous serions prêts à en conseiller. Un des problèmes aujourd'hui reste le prix de la boîte contrairement aux antidépresseurs qui sont remboursés. Le nombre d'antidépresseurs prescrits a également fort augmenté depuis la crise COVID. De plus, un suivi psychologique est souvent conseillé quand même. Il ne faudrait pas donner le Bacterelax® trop tard, mais le gros souci reste le portefeuille du patient. Il faudrait certainement le proposer en association alors. »
 - ii. « C'est une bonne alternative aux médicaments de type anxyolytiques comme les benzodiazépines dans le cas d'un début d'anxiété (en plus des plantes). Quand il s'agit d'une dépression reconnue, les psychobiotiques risquent de ne pas faire suffisamment effet, mais les psychobiotiques peuvent être de bon conseil dans le cas de sevrage aux benzodiazépines. »
 - iii. « Oui, je pourrais les conseiller si les études étaient faites, mais peut être associées à autre chose (safran par exemple) »
 - iv. « Oui, d'autant plus que les intestins sont fort à la mode aujourd'hui. »
 - v. « Il y a trop peu d'informations aujourd'hui. Astel Medical [firme qui commercialise le Bacterelax®] est un labo sérieux, donc j'ai accepté de tester, mais il manque des études. »
 - vi. « J'approuve le concept oui. Si plus de firmes le commercialisaient et s'il y avait plus de produits, nous serions peut-être plus aptes à les conseiller rapidement. De plus, ce n'est pas toujours facile de parler « intestin ». »
 - vii. « Oui pour le concept, mais pas facile à vendre et à conseiller. Nous en avons vendu quelques boîtes après une campagne publicitaire. Le Bacterelax® était donc exposé. C'était une alternative facile à proposer à quelqu'un d'anxieux, mais qui n'a pas de prescription. Aujourd'hui, on n'y pense moins. »
 - viii. « Oui j'adhèrerais au principe des psychobiotiques dans le futur avec plus d'études sur plus de personnes, mais aujourd'hui c'est encore trop nouveau que pour le conseiller et être certain d'une certaine efficacité. Le Bacterelax® n'est pas enregistré comme médicament. Aujourd'hui, on vend encore les produits phares, les produits dans lesquels on a confiance. Et je me fierais plus à l'heure actuelle à un retour patient qu'à une étude clinique. »
 - ix. Il s'agit d'une approche intéressante et plus naturelle que les antidépresseurs prescrits. Je serai prête à en délivrer plus souvent si d'autres études venaient à appuyer leur contribution à une bonne santé mentale. Ils seraient, par conséquent, plus faciles à conseiller au patient. Je pense par ailleurs qu'ils ne sont pas assez mis en avant lors de notre parcours académique.



ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

...BIÉMAR Valérie.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

...des psychiatriques : futur traitement de l'insulte et de la dépression...

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Croixville....., le 14 / 01 / 2023...

Signature de l'Etudiant,

L'anxiété et la dépression sont aujourd'hui des problèmes de santé majeur. Plus de 300 millions de personnes souffrent de troubles dépressifs partout dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Les psychobiotiques seraient une alternative possible aux antidépresseurs actuellement prescrits comme la fluoxétine, le citalopram ou encore l'amitryptiline. En effet, ceux-ci présentent des effets indésirables comme des insomnies ou une prise de poids et leur efficacité reste limitée.

Certaines souches de bactéries, appelées psychobiotiques, agiraient sur l'axe de communication entre l'intestin et le cerveau et permettraient par divers mécanismes de diminuer les symptômes d'anxiété et/ou de dépression.

Ce mémoire contiendra tout d'abord des rappels et généralités sur l'anxiété et la dépression, sur le microbiote, des explications sur les antidépresseurs actuels ainsi que des définitions précises de ce que sont les probiotiques et les psychobiotiques. Ensuite, les voies de communication entre l'intestin et le cerveau seront détaillées. Ce mémoire contient également plus de précisions sur la réalisation des études pré-cliniques et cliniques. Comment créer des modèles animaux anxieux ou dépressifs?

En outre, une analyse de différentes études permettra de mieux faire ressortir les souches de psychobiotiques avec le plus de poids. Ces résultats seront confrontés à deux méta-analyses afin d'arriver à une réponse plus précise de la question « Les psychobiotiques : futur traitement de l'anxiété et de la dépression ? ». Le pharmacien de demain pourra-t-il conseiller ces psychobiotiques ?

Anxiety and depression are nowadays major health problems. More than 300 million people around the world suffer from depression according to the World Health Organization. Psychobiotics could be an alternative treatment to the antidepressants currently prescribed such as fluoxetine, citalopram or amitryptiline. The latter have some adverse reactions such as insomnia or weight gain and they have limited efficiency.

Some strains of bacteria, called psychobiotics, would act on the communication axis between the gut and the brain. This would by various mechanisms reduce the symptoms of anxiety and/or depression.

This master thesis will first include some reminders and general points about anxiety and depression, about the microbiota, some explanations about current antidepressants and more precise definitions of probiotics and psychobiotics. Afterwards communication paths between the gut and the brain will be detailed. This thesis will also talk about how to design pre-clinical and clinical studies. How to create anxious or depressive animal models?

Moreover, an analysis of different studies will better bring out the strains of psychobiotics with the biggest weight. These results will be compared to two meta-analysis to try to come to a more accurate answer to the question "Psychobiotics: future treatment of anxiety and depression?".

Will the tomorrow's pharmacists be able to inform and recommend these psychobiotics?