

# Microbiote intestinal : le chaînon manquant pour soigner les maladies mentales ? Une revue systématique

*Gut microbiota: the missing link to treat major psychiatric disorders? A comprehensive review*

G. Fond\*

Les troubles de l'humeur (trouble dépressif majeur, unipolaire ou bipolaire) et les troubles psychotiques (parmi lesquels la schizophrénie) apparaissent parmi les 3 premières maladies du système nerveux central (SNC) qui représentent les coûts directs et indirects les plus importants dans le monde. Alors que les prévisions annoncent une augmentation de la prévalence des troubles mentaux à travers le monde, le taux de réponse aux traitements actuels est de l'ordre de 60 %. En outre, le taux de rechute et de récurrence est élevé. De même, les situations cliniques de résistance aux traitements ne sont pas exceptionnelles. Des facteurs cliniques, pharmacologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pourraient expliquer cette résistance, mais ne semblent pas suffisants pour élucider l'ensemble des variations idiosyncrasiques. Le chaînon manquant pour comprendre la variabilité de la réponse individuelle, en termes d'efficacité et de tolérance (comme la prise de poids), pourrait relever de facteurs généraux (comme l'inflammation) ou périphériques au SNC, notamment l'influence du microbiote sur son développement et son fonctionnement.

La présente revue systématique de la littérature se propose de synthétiser l'état des connaissances actuelles sur le rôle éventuel du microbiote intestinal dans la genèse ou l'entretien de troubles mentaux, et d'explorer les pistes thérapeutiques qui pourraient être proposées à des patients psychiatriques souffrant de dysbiose intestinale.

## Dysbiose du microbiote intestinal et conséquences possibles sur le fonctionnement du système nerveux central

Le terme de dysbiose fait référence à des situations dans lesquelles une altération de la composition du microbiote peut avoir des effets négatifs sur l'hôte. Les différents liens composant l'axe "intestin-cerveau" (notamment la modification de la perméabilité intestinale, la modulation de l'inflammation locale et périphérique, l'absorption et le métabolisme de nutriments bénéfiques ou essentiels, la modulation du système nerveux autonome) ont été décrits dans l'éditorial du présent numéro et ne seront pas détaillés ici.

## Microbiote et autisme

La dysbiose intestinale en psychiatrie a majoritairement été étudiée dans les troubles du spectre autistique, des troubles neurodéveloppementaux caractérisés par la diminution des interactions sociales, de la communication, et par des comportements stéréotypés et répétitifs. Cette approche est cohérente avec l'observation de la fréquence des troubles digestifs dans l'autisme. Les enfants souffrant d'autisme auraient 10 fois plus de bactéries de type *Clostridium* (1) que les sujets sains, une augmentation des *Bacteroidetes* et *Desulfovibrio*, et une diminution



\* Inserm U955, université Paris-Est ;  
fondation FondaMental ; clinique  
Jeanne d'Arc, Saint-Mandé.

# Résumé

Le microbiote intestinal est considéré de plus en plus comme un partenaire symbiotique contribuant au bon état de santé général de l'organisme. Des études récentes rapportent ses perturbations (dysbiose et paucibiose intestinales) dans des troubles psychiatriques majeurs (autisme, troubles anxiodépressifs, schizophrénie et troubles bipolaires). Celles-ci s'accompagnent notamment d'une augmentation de la perméabilité intestinale, parfois assortie d'une inflammation. Le nerf vague pourrait être un effecteur direct médiant l'influence du microbiote sur le cerveau. Les approches métagénomiques permettent d'appréhender la complexité de l'écosystème intestinal, particulièrement son impact sur le développement et le fonctionnement du système nerveux central de son hôte. Elles pourraient permettre le développement de thérapies spécifiques ciblant le microbiote intestinal, comme les probiotiques, les prébiotiques et les approches nutritionnelles chez les patients souffrant de troubles mentaux. Ces traitements existent déjà dans certaines pathologies intestinales. Toutefois, en dépit de résultats prometteurs sur des modèles animaux de troubles anxieux et de stress chronique, l'efficacité, le type de souches, la quantité administrée et la durée restent à déterminer dans les troubles psychiatriques chez l'humain.

## Mots-clés

Microbiote  
Dépression  
Autisme  
Schizophrénie  
Trouble bipolaire

### Summary

*Various lines of evidence are describing the gut microbiota as a symbiotic partner necessary to achieve an overall good health status. Recent studies have revealed disturbances of the intestinal microbiota (intestinal dysbiosis and paucibiosis) in major psychiatric disorders such as autism, anxiety and depression, schizophrenia as well as bipolar disorders. In particular, an increased intestinal permeability, generating chronic peripheral inflammation and neuroinflammation, has been evidenced. The vagus nerve has been described as a major and direct effector between the microbiota and the central nervous system. The rapidly expanding metagenomic methods can shed some light on the complexity of the intestinal ecosystem and its impact on the development and functioning of the central nervous system of its host. Sparse but numerous findings are likely to smooth the path for the development of specific therapeutics targeting the intestinal microbiota in psychiatric disorders including probiotics, prebiotics, symbiotics and nutritional approaches. Animal models yielded promising results in anxiety and depressive disorders. In humans, these treatments are already developed in the therapy of chronic inflammatory intestinal diseases. However bacterial strains and administration protocols remain to be determined in patients with psychiatric disorders.*

### Keywords

Intestinal microbiota  
Depression  
Autism  
Schizophrenia  
Bipolar disorders

des *Firmicutes* et *Bifidobacterium*. Une augmentation de la perméabilité intestinale a également été décrite dans l'autisme (2) ainsi qu'une élévation des taux sanguins de lipopolysaccharide (LPS) et d'interleukine 6 (IL-6) [3]. Certaines études ont retrouvé également une perméabilité intestinale chez les apparentés de premier degré des enfants autistes, suggérant un facteur commun de vulnérabilité (4). L'histologie, l'immunohistochimie et la cytométrie de flux ont montré une infiltration panentérique subtile de cellules immunitaires (de type lymphocytes, monocytes, cellules *Natural Killer* et éosinophiles) chez des enfants souffrant d'autisme en comparaison d'enfants présentant des symptômes gastro-intestinaux. Des taux élevés d'acide propionique, un acide gras à chaînes courtes produit par certaines espèces bactériennes entériques (notamment de type *Clostridia*, *Desulfovibrio*, et *Bacteroidetes*), ont été retrouvés dans les fèces des enfants souffrant d'autisme. L'acide propionique pourrait avoir de multiples actions potentiellement délétères sur le SNC, notamment la synthèse et le relargage de neurotransmetteurs, le maintien du pH intracellulaire, la régulation des flux de calcium, le fonctionnement mitochondrial, l'activation immunitaire liée à une neuro-inflammation, et la régulation de l'expression de certains gènes (5). Les modèles animaux ont révélé qu'une administration d'acide propionique chez le rat créait des stéréotypies, des déficits cognitifs, des modifications électro-encéphalographiques et une diminution des interactions sociales (6). Ces données expliquent pourquoi certains auteurs ont proposé un traitement antibiotique à des enfants souffrant d'autisme afin d'améliorer non seulement les symptômes gastro-intestinaux mais aussi les syndromes autistiques (7). L'administration d'un antibiotique peut toutefois avoir des conséquences sévères (sélection de souches résistantes, colite à *Clostridium difficile*, entre autres) et l'existence d'une pathologie gastro-intestinale spécifique de l'autisme reste un sujet controversé à ce jour.

## Microbiote, troubles de l'humeur et troubles psychotiques

Les mêmes données n'ont à ce jour pas été explorées dans les troubles psychiatriques majeurs, alors

que des données solides sont déjà disponibles chez l'animal dans des modèles d'anxiété, de dépression et de stress chronique. Les modèles animaux ne seront pas détaillés ici. Une faible sécrétion d'acide gastrique a été rapportée chez les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs (8, 9). La diminution de l'acidité gastrique a été associée à la croissance réversible du microbiote au niveau de l'intestin grêle (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth* [SIBO]) ainsi qu'à une augmentation de la perméabilité intestinale, de la malabsorption, des épisodes de diarrhée ou de constipation. Un autre argument en faveur du rôle du microbiote intestinal dans la régulation ou le déclenchement des troubles anxiodépressifs est la sécrétion d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) par certaines souches de *Lactobacillus*, de *Bifidobacterium* (10). Les genres *Escherichia*, *Bacillus*, et *Saccharomyces* produisent de la noradrénaline, *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus* produisent de la sérotonine, alors que *Bacillus* et *Serratia* peuvent produire de la dopamine (11). Tous ces neurotransmetteurs jouent un rôle majeur dans la dépression et le mécanisme d'action des agents antidépresseurs. La question de l'utilisation au niveau du SNC de cette production périphérique est un sujet en cours d'exploration.

Une analyse comparant les marqueurs de translocation bactérienne (le CD14 soluble [sCD14] et la protéine de transport du LPS [*LPS Binding Protein* (LBP)]) chez 141 patients souffrant de schizophrénie et 75 souffrant de troubles bipolaires, d'une part, et chez 78 contrôles sains, d'autre part, a révélé qu'une séropositivité pour le sCD14 était associée à un risque 3,1 fois plus élevé de schizophrénie ( $p < 0,0001$ ) [12]. Une précision est requise : ces résultats n'étaient pas retrouvés chez les patients bipolaires. Les auteurs ont conclu que les profils de marqueurs de translocation bactérienne produisaient des résultats discordants et complexes qui pouvaient refléter les perturbations d'un système immunitaire déséquilibré chez les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire.

L'un des champs majeurs de recherche concernant le rôle du microbiote en psychiatrie pourrait être la prédiction de la prise de poids sous psychotropes. Un modèle chez le rat a révélé que l'administration d'olanzapine (l'un des antipsychotiques qui induit le

plus de prise de poids) altérerait le microbiote intestinal des rats traités (13). Toutefois, l'implication du microbiote intestinal dans la prise de poids sous antipsychotiques n'a pas été établie à ce jour chez l'être humain. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le rôle exact du microbiote dans la réponse aux antipsychotiques.

## Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications thérapeutiques potentielles en psychiatrie

Les antibiotiques et la transplantation fécale n'ont pas été abordés dans la présente étude, ces 2 traitements ne possédant actuellement pas de rapport bénéfique/risque favorable.

### Probiotiques

En 1899, un *Bifidobacterium* a été isolé pour la première fois par H. Tissier (de l'institut Pasteur) à partir du microbiote d'un enfant nourri au lait maternel, il a alors nommé le bacille *Bacillus bifidus communis*. H. Tissier recommandait l'administration de ce *Bifidobacterium* dans le traitement de la diarrhée de l'enfant.

D.M. Lilly et R.H. Stillwell ont introduit pour la première fois le terme "probiotiques" en 1965 (14). Les probiotiques sont généralement définis comme des organismes vivants (le plus souvent d'origine humaine) qui pourraient produire un effet bénéfique sur la santé s'ils sont absorbés en quantité et en durée suffisantes. L'idée de traiter les maladies psychiatriques par l'administration de probiotiques n'est pas nouvelle : en 1910, le Dr G. Porter Philips note que, bien que les comprimés et la poudre de *Lactobacillus* soient inefficaces, une gélatine contenant des bactéries vivantes améliore les symptômes d'adultes souffrant de mélancolie (15). La preuve de l'efficacité de l'administration de probiotiques dans les pathologies citées plus haut reste néanmoins controversée, l'efficacité dépendant du type de lignée administrée, de la quantité, de la durée et de la voie d'administration.

Il y a un siècle, E. Metchnikoff (un scientifique russe lauréat du prix Nobel et professeur à l'institut Pasteur, à Paris) a fait le postulat selon lequel les *Lactobacillus* pouvaient avoir des bénéfices sur

la santé, se traduisant par une augmentation de la longévité. Il a corrélativement postulé que le processus du vieillissement pourrait résulter d'une "auto-intoxication intestinale" due à certaines espèces toxiques du genre *Clostridium* qui produisent des phénols, des indoles et de l'ammoniaque. Il a développé un régime à partir de lait fermenté contenant la bactérie qu'il a appelée "*Bulgarian bacillus*", maintenant nommée *Bacillus bulgaricus*.

Les probiotiques sont capables de stabiliser la barrière muqueuse en augmentant la synthèse de mucine, en réduisant l'excès de croissance de certaines colonies bactériennes, en stimulant l'immunité de la barrière muqueuse et en synthétisant des antioxydants. La plupart des probiotiques utilisés dans les préparations commerciales sont des bactéries lactiques incluant les *Lactobacillus* (*casei*, *reuteri*, *fermentum*, *plantarum*, *paracasei*, *salivarius*, *rhamnosus*) et les *Bifidobacterium* (*bifidum*, *infantis*, *longum*), ainsi que des *Streptococcus* (*S. thermophilus*). Les probiotiques sont également retrouvés dans l'alimentation (notamment les fruits et légumes), 35 % des bactéries pouvant survivre au passage gastrique.

L'administration d'une seule espèce de probiotique peut favoriser la croissance de plusieurs souches bactériennes et, ainsi, avoir un large impact sur la composition du microbiote. Un traitement par *L. casei* pendant 2 mois a montré une amélioration significative de l'anxiété et des symptômes dépressifs chez 39 patients souffrant d'un syndrome de fatigue chronique (16). Un traitement probiotique a également atténué des symptômes du syndrome de SIBO accompagnant les troubles anxiodépressifs (17). L'administration de *L. helveticus* et *B. longum* améliore les niveaux d'anxiété et d'humeur chez les individus sains (18). Les études ne sont pas toutes positives, néanmoins : une administration de lait riche en *L. casei* n'a montré aucune efficacité dans l'amélioration de l'anxiété et de l'humeur chez 132 adultes sains et a été associée à des effets négatifs sur la mémoire de rappel (19). Les individus inclus avaient toutefois, en moyenne, une humeur relativement élevée à l'inclusion, et il a été suggéré – comme dans le cas de beaucoup de principes actifs agissant sur l'humeur – que l'effet était d'autant plus important que l'humeur de base était basse.

L'autisme ayant été associé à une dysbiose du microbiote intestinal chez certains patients, marquée notamment par une élévation des espèces de type *Clostridium*, et les probiotiques pouvant, par ailleurs, inhiber la croissance des espèces de type *Clostridium*, certains auteurs ont tenté l'administration

de probiotiques à des enfants souffrant d'autisme : les résultats se sont révélés contradictoires (20). Les probiotiques pourraient donc constituer un traitement d'intérêt pour tous les troubles psychiatriques dans lesquels une augmentation de la perméabilité intestinale a été rapportée, à savoir la dépression, l'anxiété, l'autisme, les troubles bipolaires et la schizophrénie. À noter également que des perturbations du microbiote intestinal ont été associées à la dépendance alcoolique et que des études exploratoires sont en cours pour mieux comprendre les liens entre la dépendance nicotinique et la dysbiose. Ces sujets n'ont pas été abordés ici. Le rapport bénéfice/risque de l'administration de probiotiques est à ce jour favorable, puisqu'un rapport récent du Southern California Evidence-based Practice Center portant sur 622 études indiquait que la prise de probiotiques ne s'accompagnait pas d'effets indésirables notables à court et moyen terme. Les effets à long terme, notamment sur le poids, restent toutefois inconnus (21). Comme nous l'avons vu plus haut, les bénéfices potentiels seraient, au contraire, considérables (restauration d'un microbiote "physiologique" et, en conséquence, amélioration de symptômes psychiatriques et de paramètres métaboliques, entre autres). Il est de plus en plus évident que l'action des probiotiques est souche-dépendante. Le mélange des souches pourrait expliquer les variations des bénéfices observés. Les instances réglementaires qui gèrent la mise sur le marché des probiotiques (European Food Safety Authority [EFSA]) ayant une allégation de santé exigent aujourd'hui que les souches utilisées soient bien identifiées et caractérisées.

### Modifications du régime alimentaire

Le régime alimentaire serait l'un des facteurs clés influençant la composition du microbiote intestinal. En particulier, les espèces de type *Bacteroides* sont associées quantitativement à un régime riche en protéines et en graisses, tandis que les espèces de type *Prevotella* sont associées à un régime riche en sucre (22), mais ces résultats restent très débattus à ce jour et des études de grande ampleur sont nécessaires dans ce domaine. Une étude cas-témoins portant sur 10 sujets a révélé des modifications de la composition du microbiote intestinal dans les 24 heures suivant le passage d'un régime riche en graisses et pauvre en fibres à un régime riche en fibres et pauvre en graisses. L'observance d'un régime occidental typique (riche en graisses

et pauvre en fibres) pendant 1 mois était associée à une augmentation de 71% des endotoxines plasmatiques. Parallèlement, celle d'un régime pauvre en graisses (notamment pauvre en graisses saturées) et riche en fibres (nommé régime "prudent" ou "traditionnel") pendant 1 mois diminuait le taux plasmatique d'endotoxines de 38% chez l'adulte sain (23). Le microbiote du sujet âgé présente par ailleurs des différences avec celui des sujets plus jeunes et pourrait être directement associé à certaines de ses pathologies que nous ne pouvons détailler ici.

Les antioxydants alimentaires tels que le cacao, le café, le thé vert, les myrtilles et la curcumine ont été associés, selon des études épidémiologiques, à une croissance de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* (24). En raison de sa haute teneur en flavonoïdes, la consommation de jus d'orange frais associé à un repas riche en graisses et en sucres réduit significativement l'élévation du taux d'endotoxines circulantes en comparaison de l'eau et de l'eau sucrée (25). La consommation à long terme de miel (un aliment utilisé depuis l'âge paléolithique et les régimes traditionnels) annule les effets du LPS et est associée à l'augmentation des espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* dans le microbiote intestinal des animaux étudiés (26). La consommation de miel est également associée à une diminution des comportements anxieux et du déclin cognitif comparativement à un régime sans sucre ou riche en sucrose (27).

Des taux abaissés de magnésium ont été rapportés chez des sujets dépressifs comparativement à des sujets sains. Des taux bas de magnésium in vitro ont été associés à une mobilité intestinale augmentée et des changements quantitatifs des espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* in vitro (28). Le zinc, dont la carence a été associée avec la dépression, peut également influencer la diversité de la composition du microbiote intestinal et la perméabilité intestinale (29). Le zinc et le magnésium sont impliqués dans l'activité de l'alkaline phosphatase, une enzyme impliquée dans le maintien de la diversité du microbiote intestinal et dans la diminution de l'impact de la libération du LPS (29).

### Prébiotiques

Les prébiotiques sont des ingrédients non digestibles qui affectent positivement le fonctionnement de l'hôte en stimulant la croissance et/ou l'activité d'un nombre limité de bactéries présentes dans le tube digestif. Les prébiotiques classiquement utilisés sont

les inulines et les fructo-, galacto- et xylo-oligosaccharides. Ils sont fermentés dans le côlon par le microbiote en acides gras à courtes chaînes (*short chain fatty acids* [SCFA]) qui ont démontré une activité anti-inflammatoire dans le syndrome de l'intestin irritable (30). La combinaison symbiotique d'inuline enrichie en oligo-fructose, de *L. rhamnosus* GG et de *B. lactis* pendant 12 semaines augmente de 16 % et 18 % le nombre de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*, respectivement, et diminue de 31 % celui de *Clostridium perfringens* (31). Une étude récente a montré l'amélioration du pic de cortisol matinal et de la sensibilité aux éléments à valence négative chez des individus sains recevant des prébiotiques versus placebo (32).

ou inflammatoires libérées au cours d'une dysbiose intestinale, comme le LPS, mentionné plus haut. Aucune norme permettant de distinguer un microbiote sain d'un microbiote pathologique n'a encore été définie à ce jour. Toutefois, quelques études préliminaires ont proposé des définitions pour différencier certains types de dysbiose. La paucibiose a ainsi été définie comme une "raréfaction quantitative et qualitative du nombre d'espèces bactériennes contenu dans le microbiote intestinal d'un individu". Les études à venir permettront probablement, notamment grâce à la métagénomique, de proposer des normes quantitatives et qualitatives pour différencier le microbiote sain du microbiote pathologique.

## Conclusion

La recherche sur l'implication de la dysbiose intestinale dans le maintien et le déclenchement des troubles psychiatriques majeurs en est encore à ses balbutiements. Malgré des données préliminaires encourageantes, peu d'études ont été conduites à ce jour sur le rôle du microbiote intestinal dans le déclenchement et le maintien de troubles psychiatriques majeurs chez l'être humain. Les techniques pour étudier la dysbiose intestinale ne sont pas encore répandues, mais leur coût est en train de diminuer et l'intérêt grandissant pour ce domaine de recherche promet de nouveaux développements dans les années à venir.

## Charbon activé

Le charbon activé est utilisé en pratique courante dans les services d'urgences dans les situations d'intoxications aiguës par voie orale. Le charbon se lie aux molécules toxiques et empêche leur absorption. Au XIX<sup>e</sup> siècle, des biscuits contenant du charbon étaient vendus au Royaume-Uni comme antidote de la flatulence et des maux d'estomac. Des comprimés de charbon sont disponibles sans ordonnance dans de nombreux pays actuellement et utilisés dans les cas de diarrhée, de flatulence ou de dyspepsie. Les propriétés d'adsorption du charbon pourraient être utiles pour limiter l'impact de molécules toxiques

Remerciements : ce travail a été supporté par l'Inserm, l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, la fondation FondaMental, l'Agence nationale pour la recherche (ANR NEURO 2008, projet VIP) et par le programme "Investissements d'avenir" dirigé par l'ANR sous la référence ANR-11-IDEX-0004-02.

G. Fond déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

- Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:6459-65.
- De Magistris L, Familiari V, Pascotto A et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(4):418-24.
- Emanuele E, Orsi P, Boso M et al. Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett* 2010;471(3):162-5.
- Yap IK, Angley M, Veselkov KA, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK. Urinary metabolic phenotyping differentiates children with autism from their unaffected siblings and age-matched controls. *J Proteome Res* 2010;9:2996-3004.
- MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2007;176(1):149-69.
- Shultz SR, MacFabe DF, Martin S et al. Intracerebroventricular injections of the enteric bacterial metabolic product propionic acid impair cognition and sensorimotor ability in the Long-Evans rat: further development of a rodent model of autism. *Behav Brain Res* 2009;200(1):33-41.
- Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol* 2000;15:429-35.
- Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract* 2008;62:1063-9.
- Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95(12):3503-6.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C.  $\gamma$ -aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113(2):411-7.
- Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 2011;33(8):574-81.
- Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR et al. Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148(1-3):130-7.
- Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H et al. Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;221(1):155-69.
- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965;147(3659):747-8.
- Porter Philips JG. The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *Br J Psychiatry* 1910;56(234):422-NP.
- Rao AV, Bsted AC, Beaulne TM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009;1:6.
- Barrett JS, Canale KE, Geary RB, Irving PM, Gibson PR. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14(32):5020-4.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011;105:755-64.
- Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(3):355-61.
- Fond G, Boukouaci W, Chevalier G et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)* 2015;63:35-42.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

## Références bibliographiques

21. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/probiotics/probiotics.pdf>
22. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105-8.
23. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012;142(5):1100-1.e2.
24. Morales FJ, Somoza V, Fogliano V. Physiological relevance of dietary melanoidins. *Amino Acids* 2012;42(4):1097-109.
25. Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M et al. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):940-9.
26. Ezz El-Arab AM, Girgis SM, Hegazy EM, Abd El-Khalek AB. Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:6.
27. Chepulis LM, Starkey NJ, Waas JR, Molan PC. The effects of long-term honey, sucrose or sugar-free diets on memory and anxiety in rats. *Physiol Behav* 2009;97:359-68.
28. Imbert M, Blondeau R. On the iron requirement of lactobacilli grown in chemically defined medium. *Curr Microbiol* 1998;37:64-6.
29. Malo MS, Alam SN, Mostafa G et al. Intestinal alkaline phosphatase preserves the normal homeostasis of gut microbiota. *Gut* 2010;59:1476-84.
30. Belmonte L, Beutheu Youmba S, Bertiaux-Vandaele N et al. Role of toll like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS One* 2012;7(8):e42777.
31. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1236-43.
32. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(10):1793-801.