

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعه عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université d'Ain-Temouchent -Belhadj Bouchaib-
Faculté des Sciences et de Technologie
Département d'Agroalimentaire



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Agroalimentaire et contrôle de qualité

THEME :

L'influence du microbiote intestinal sur la santé mentale

Soutenu le : 21/06/2026

Présentées par :

- Mlle. Meziani Chems
- Mlle. Touhami Aya
- Mlle. Mammour Safa

Devant le jury composé de :

Dr. Chihab Mounir « MCA »	Université de Ain Témouchent	Président
Dr. Bensalah Fatima « MCB »	Université de Ain Témouchent	Examineur
Dr. Khalfa Ali « MCA »	Université de Ain Témouchent	Encadrant
Dr. Senouci Azzeddine « MCB »	Université de Ain Témouchent	Co-encadrant

Année universitaire 2025/2026

Remerciement

Nous remercions Dieu Tout-Puissant pour la force, la patience et la persévérance qu'il nous a accordées afin de mener à terme ce travail de recherche.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent particulièrement à notre encadrant DR. Khalfa Ali, pour son suivi rigoureux, sa disponibilité constante, ses orientations scientifiques pertinentes et ses précieux conseils méthodologiques, qui ont été déterminants dans la réalisation et l'aboutissement de ce mémoire.

Nous adressons également nos remerciements les plus respectueux à l'ensemble de nos enseignants du domaine Agroalimentaire et Contrôle de Qualité, pour la qualité de l'enseignement dispensé, la rigueur scientifique transmise et l'encadrement pédagogique qui ont largement contribué à notre formation académique et professionnelle.

Nous tenons également à remercier les membres du jury de soutenance, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer ce travail, ainsi que pour leurs remarques pertinentes, leurs observations constructives et le temps qu'ils ont consacré à l'examen de ce mémoire.

Nous espérons que ce travail répondra aux exigences scientifiques attendues et constitue une contribution modeste dans le domaine de l'agroalimentaire et du contrôle de qualité.

Dédicace

Avant tout, je rends grâce à Dieu, le Tout-Puissant et le Miséricordieux, pour la force, la patience et la persévérance qu'il m'a accordées afin de mener ce travail à son terme.

Je dédie ce modeste travail :

*À mes très chers parents, **Hadjri** et **Naïma**, pour leur amour infini, leurs sacrifices inestimables et leur soutien moral constant. Merci de m'avoir toujours encouragée et d'avoir cru en moi dans les moments les plus difficiles.*

*À mon cher grand-père disparu, **Bachir**, رحمه الله, dont le souvenir restera à jamais vivant dans mon cœur et dont les prières m'accompagnent dans mon parcours.*

*À mes chers frères et sœurs : **Amina, Mohamed, Kholoud et Abdelkader**, pour leur présence, leur tendresse et leur appui constant tout au long de mon chemin.*

À mes amies et à toutes les personnes qui m'ont accompagnée durant ce parcours, pour leur soutien moral, leur sincérité et leur présence à mes côtés dans les différentes étapes.

À tous ceux et celles qui ont contribué, de près ou de loin, à ma réussite et qui occupent une place particulière dans mon cœur.

Touhami Aya

Dédicace

Il est difficile de traduire en mots les années d'efforts et de persévérance, surtout lorsqu'il s'agit de mon parcours universitaire. Je remercie Dieu Tout-Puissant pour tout ce que je suis aujourd'hui, car ce que j'ai accompli n'aurait pas été possible sans Sa bénédiction, Sa guidance et Sa bienveillance.

*J'adresse mes plus sincères remerciements à mes chers parents, **Abdellah** et **Aïcha**, pour leurs sacrifices, leur patience et leurs prières constantes qui m'ont toujours accompagnée et soutenue tout au long de ce parcours. Aujourd'hui, moi, votre fille aînée, je célèbre mon diplôme et je vous dédie cette réussite, en espérant vous avoir honorés parmi tous. C'est pour moi une immense fierté.*

*Je prie également Dieu de m'accorder la réussite dans ma vie professionnelle et de me faciliter la réalisation de mes rêves, tout comme Il m'a facilité la réussite dans mes études. Je dédie aussi ce succès à mes chères sœurs **Wiaam -Meriem Randa- Basma** **الإمانيّة الله**, que je considère comme mes propres filles. En tant que leur sœur aînée, je souhaite de tout cœur qu'elles dépassent mes réussites et qu'elles accomplissent leurs rêves bien au-delà de ce que j'ai réalisé, car je les vois toujours au sommet.*

Meziani Chems

Dédicace

Je rends grâce à Dieu Tout-Puissant

Pour m'avoir accordé la patience, la force et la persévérance nécessaires pour mener à terme mon parcours universitaire. Ce mémoire est l'aboutissement de plusieurs années d'efforts, de travail et d'apprentissage et représente une étape importante de ma formation académique.

*Je le dédie tout particulièrement à mes chers parents, **Khadidja** et **Abdelnour***

*Pour leur soutien moral et matériel, leurs sacrifices et leurs encouragements constants. À ma sœur jumelle, **Maroua**, et à mon frère, **Mohamed**, pour leur présence, leur appui et leur confiance.*

À toute ma famille, ainsi qu'à toutes les personnes ayant contribué, de près ou de loin

À la réalisation de ce travail,

J'adresse mes sincères remerciements

Mammar Safa

Résumé

Le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe composé de bactéries, virus, micro champignons et archées, qui joue un rôle essentiel dans la santé humaine en régulant la digestion, en produisant des vitamines et des acides gras à chaîne courte (AGCC), en soutenant le système immunitaire et en protégeant la barrière muqueuse intestinale. Sa composition et ses fonctions sont influencées par divers facteurs tels que l'alimentation, l'âge, la génétique, l'environnement et le mode de vie, les constituants alimentaires exerçant un impact direct sur la diversité microbienne et son activité métabolique. Les fibres favorisent les bactéries bénéfiques et la production d'AGCC, tandis que les graisses saturées peuvent promouvoir l'inflammation et induire une dysbiose. Par ailleurs, le microbiote contribue à la régulation des fonctions nerveuses via la production de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et le GABA, influençant ainsi l'humeur et la santé mentale. Les interventions nutritionnelles et thérapeutiques, incluant probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et postbiotiques, s'appuient sur le rétablissement de l'équilibre microbien pour améliorer la santé intestinale, immunitaire et neuronale, confirmant le rôle essentiel du microbiote comme interface fonctionnelle entre nutrition, immunité et fonctions cérébrales. Le microbiome intestinal est étroitement lié à la santé mentale à travers ce que l'on appelle l'axe intestin-cerveau, un système de communication bidirectionnel entre le système digestif et le système nerveux central. La composition du microbiome peut influencer les fonctions cérébrales, l'humeur et le comportement via plusieurs mécanismes, notamment la production de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et le GABA, qui jouent un rôle essentiel dans la régulation des émotions et de l'état psychologique. Ainsi, tout déséquilibre de ce système microbien peut se répercuter sur la réponse au stress, le niveau d'anxiété et l'humeur générale. Des études récentes montrent également que l'alimentation constitue un facteur clé dans la modulation du microbiome, car la qualité et le type de régime alimentaire peuvent contribuer à maintenir son équilibre ou, au contraire, à le perturber, ce qui peut avoir des effets directs sur la santé mentale.

L'objectif de ce mémoire est d'analyser l'influence de l'alimentation sur la composition et les fonctions du microbiote intestinal, ainsi que son implication dans la modulation de la santé mentale.

Mots-clés : Microbiote intestinal, Alimentation, Dysbiose intestinale, Santé mentale

ملخص

يُشكّل الميكروبيوتا المعوية نظامًا بيئيًا معقدًا يتكوّن من البكتيريا والفيروسات والفطريات والأركيا، ويلعب دورًا أساسيًا في صحة الإنسان من خلال تنظيم عملية الهضم، وإنتاج الفيتامينات والأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (AGCC)، ودعم الجهاز المناعي، وحماية الحاجز المخاطي المعوي. وتتأثر تركيبته ووظائفه بعوامل متعددة مثل النظام الغذائي، والعمر، والوراثة، والبيئة، ونمط الحياة، حيث تمارس مكونات الغذاء تأثيرًا مباشرًا على التنوع الميكروبي ونشاطه الأيضي.

فعلى سبيل المثال، تُسهم الألياف في تعزيز نمو البكتيريا المفيدة وتحفيز إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة، في حين يمكن للدهون المشبعة أن تعزز الالتهاب وتؤدي إلى اختلال التوازن الميكروبي (ديسبيوز). كما يساهم الميكروبيوتا في تنظيم وظائف الجهاز العصبي، مؤثرًا بذلك على المزاج والصحة النفسية من خلال إنتاج النواقل العصبية مثل السيروتونين، والدوبامين، وGABA.

وتعتمد التدخلات الغذائية والعلاجية، بما في ذلك البروبيوتيك، والبريبايوتيك، والسينبيوتيك، والبُوسْتبِوتيك، على إعادة توازن المجتمع الميكروبي بهدف تحسين صحة الأمعاء، وتعزيز الجهاز المناعي، ودعم الوظائف العصبية، مما يؤكد الدور الحيوي للميكروبيوتا كحلقة وصل وظيفية بين التغذية والمناعة ووظائف الدماغ.

ويرتبط الميكروبيوم المعوي ارتباطًا وثيقًا بالصحة النفسية من خلال ما يُعرف بمحور الأمعاء-الدماغ، وهو نظام اتصال ثنائي الاتجاه بين الجهاز الهضمي والجهاز العصبي. إذ يمكن لتركيبية الميكروبيوم أن تؤثر في وظائف الدماغ والمزاج والسلوك عبر عدة آليات، من بينها إنتاج النواقل العصبية مثل السيروتونين، والدوبامين، وGABA، والتي تلعب دورًا محوريًا في تنظيم الحالة النفسية والانفعالات.

كما أن التوازن أو الاضطراب في هذا النظام الميكروبي قد ينعكس مباشرة على الاستجابة للتوتر، ومستوى القلق، والحالة المزاجية العامة. وتشير الدراسات الحديثة إلى أن النظام الغذائي يُعد عاملًا رئيسيًا في تشكيل الميكروبيوم، حيث إن نوعية التغذية ونمطها يمكن أن يسهما في الحفاظ على توازن هذا النظام أو الإخلال به، مما قد ينعكس بدوره على الصحة النفسية.

الكلمات المفتاحية: الميكروبيوتا المعوية، النظام الغذائي، اختلال التوازن الميكروبي المعوي (الديسبيوز)، الصحة النفسية.

Abstract

The intestinal microbiota constitutes a complex ecosystem composed of bacteria, viruses, microscopic fungi, and archaea, which plays an essential role in human health by regulating digestion, producing vitamins and short-chain fatty acids (SCFAs), supporting the immune system, and protecting the intestinal mucosal barrier. Its composition and functions are influenced by various factors such as diet, age, genetics, environment, and lifestyle, with dietary components having a direct impact on microbial diversity and metabolic activity. Fibers promote beneficial bacteria and the production of SCFAs, whereas saturated fats may promote inflammation and induce dysbiosis. Moreover, the microbiota contributes to the regulation of neural functions through the production of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and GABA, thereby influencing mood and mental health.

Nutritional and therapeutic interventions, including probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics, aim to restore microbial balance in order to improve intestinal, immune, and neural health, confirming the essential role of the microbiota as a functional interface between nutrition, immunity, and brain functions. The gut microbiome is closely linked to mental health through the so-called gut–brain axis, a bidirectional communication system between the digestive system and the central nervous system. The composition of the microbiome can influence brain functions, mood, and behavior through several mechanisms, including the production of neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and GABA, which play a key role in the regulation of emotions and psychological state. Thus, any imbalance in this microbial system may affect stress responses, anxiety levels, and overall mood. Recent studies also show that diet is a key factor in modulating the microbiome, as the quality and type of diet can help maintain its balance or, conversely, disrupt it, which may have direct effects on mental health.

The objective of this thesis is to analyze the influence of diet on the composition and functions of the intestinal microbiota, as well as its involvement in the modulation of mental health.

Keywords: Gut microbiota, Diet, Intestinal dysbiosis, Mental health

Liste des tableaux

Tableau 1 : Neurotransmetteurs produits par le microbiote intestinal et leurs effets sur le système nerveux ..	29
Tableau 2 : Effets des acides gras à chaîne courte (AGCC) sur les fonctions cérébrales.....	36

Liste des figures

Figure 1 : Composition du microbiote de long du tractus gastro-intestinal	5
Figure 2 : Interactions entre le microbiote intestinal et les fonctions de l'organisme.....	9
Figure 3 : Effets du régime méditerranéen sur le microbiote intestinal.....	19
Figure 4 : Comparaison entre probiotiques conventionnels, NGP et LB.....	22
Figure 5 : Le rôle des prébiotiques dans l'intesti.....	23
Figure 6 : Mécanismes d'action des synbiotiques.....	24
Figure 7 : HPA axis and the stress response.....	39
Figure 8 : Axe intestin-cerveau.....	41

Abréviations

5-HT : 5-Hydroxytryptamine (Sérotonine)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

ARN : Acide Ribonucléique

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

EC : Cellules Entérochromaffines

FFAR : Free Fatty Acid Receptor

GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique

GPCR : G-Protein Coupled Receptors

IL-1 β : Interleukine-1 bêta

IL-6 : Interleukine-6

LPS : Lipopolysaccharides

NF- κ B : Nuclear Factor kappa B

NO : Monoxyde d'Azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SCFA : Short Chain Fatty Acids

SNA : Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

SNE : Système Nerveux Entérique

TLR : Toll-Like Receptors (Récepteurs de type Toll)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

TPH : Tryptophane Hydroxylase

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Abréviations

1. Introduction.....	1
----------------------	---

Chapitre I : Le microbiote intestinal -concepts et mécanismes

2. Définition du microbiote intestinal.....	4
2.1. Composition du microbiote intestinal.....	4
2.2. Diversité microbienne et enterotypes.....	5
2.3. Les facteurs influencent la composition du microbiote intestinal.....	6
2.4. Autres composants du microbiote intestinal.....	7
2.5. Rôle et fonctions du microbiote intestinal.....	8
2.5.1. Digestion et métabolisme.....	8
2.5.2. Fonctions protectrices et immunitaires.....	8

Chapitre 2 : Relation entre le microbiote intestinal et la nutrition

3.1. Influence de l'alimentation sur la composition du microbiome intestinal.....	11
3.1.1. Rôle des macronutriments (glucides, lipides, protéines).....	11
3.1.2. Impact des fibres alimentaires sur la diversité microbienne.....	12
3.1.3. Effet des micronutriments (vitamines, minéraux courts).....	13
3.2. Interaction entre le microbiote intestinal et le métabolisme des nutriments.....	14
3.2.1. Fermentation des fibres et production des acides gras à chaîne courte (AGCC).....	14
3.2.2. Synthèse des vitamines par le microbiote intestinal.....	15
3.2.3. Régulation de l'absorption des nutriments.....	16
3.3. Influence des régimes alimentaires sur l'équilibre du microbiome intestinal.....	17
3.3.1. Régime occidental et dysbiose intestinale.....	18
3.3.2. Régime méditerranéen et santé du microbiote.....	18
3.3.3. Régimes spécifiques (végétarien, cétogène, hyperprotéiné).....	19
3.4. Modulation du microbiote intestinal par les interventions nutritionnelles.....	20
3.4.1. Probiotiques et prébiotiques.....	20
3.4.2. Synbiotiques et postbiotiques	23

Chapitre III : Microbiote intestinal et santé mentale

4.1. Axe intestin–cerveaux.....	26
4.1.1. Définition et organisation de l’axe intestin–cerveau.....	26
4.1.2. Voies de communication entre l’intestin et le cerveau.....	26
4.2. Rôle du microbiome intestinal dans la modulation des neurotransmetteurs.....	28
4.2.1. Production et régulation de la sérotonine intestinale.....	28
4.2.2. Rôle du GABA, de la dopamine et de la noradrénaline.....	29
4.2.3. Influence de la nutrition sur la synthèse microbienne des neurotransmetteurs.....	31
4.3. Microbiome intestinal, inflammation et santé mentale.....	31
4.3.1. Dysbiose intestinale et perméabilité intestinale.....	32
4.3.2. Inflammation chronique de bas grade et neuro-inflammation.....	34
4.4. Acides gras à chaîne courte (AGCC) et fonctions cérébrales.....	34
4.4.1. Effets des AGCC sur la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique.....	35
4.4.2. Rôle du butyrate dans la plasticité neuronale.....	36
4.4.3. Lien entre alimentation riche en fibres, AGCC et bien-être psychologique.....	37
4.5. Microbiome intestinal, stress et axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien (HPA).....	38
4.5.1. Fonctionnement de l’axe HPA.....	38
4.5.2. Influence du microbiome sur la réponse au stress.....	40
4.5.3. Rôle de l’alimentation dans la régulation du stress et de l’anxiété.....	41
4.6. Altérations du microbiome intestinal et troubles de la santé mentale.....	42
4.6.1. Microbiome intestinal et dépression.....	43
4.6.2. Microbiome intestinal et troubles anxieux.....	44
4.6.3. Microbiome intestinal et autres troubles neuropsychiatriques.....	45
4.7. Approches thérapeutiques émergentes.....	46
4.7.1. Psychobiotiques et santé mentale.....	47
4.7.2. Rôle des probiotiques, prébiotiques et synbiotiques.....	48
4.7.3. Perspectives de la psychiatrie nutritionnelle.....	48
5. Conclusion.....	51
6. Références bibliographiques	54

INTRODUCTION

1. Introduction

La santé mentale constitue aujourd'hui un pilier fondamental de la santé globale de l'individu **(Organisation mondiale de la Santé, 2022)**. Parmi les troubles psychiatriques, la dépression représente l'une des pathologies les plus fréquentes, touchant toutes les catégories d'âge et entraînant une altération significative de la qualité de vie ainsi que du fonctionnement social et professionnel **(Ichta & Boutout, 2022)**.

Le microbiote intestinal occupe une place centrale dans la compréhension des interactions entre les systèmes biologiques et la santé mentale. Il est défini comme un ensemble complexe de milliards de micro-organismes comprenant bactéries, archées, virus et champignons, jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Il intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la digestion, le métabolisme, la modulation des réponses immunitaires et la régulation des fonctions nerveuses **(Sherwin et al., 2016 ; Flint et al., 2012)**. Il participe également à la synthèse et à la modulation de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, le GABA et la dopamine, ainsi qu'à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) lors de la fermentation des fibres alimentaires, contribuant au maintien de la barrière intestinale, à la régulation de l'inflammation et aux réponses neurobiologiques **(Gibson et al., 2017 ; Singh et al., 2017)**. L'ensemble de ces interactions illustre l'importance de l'axe intestin-cerveau, un système de communication bidirectionnel entre le système nerveux central, le système immunitaire et le microbiote intestinal **(Sherwin et al., 2016 ; Dinan & Cryan, 2017)**.

L'être humain héberge différentes communautés microbiennes réparties sur la peau, la cavité buccale et le tractus vaginal, le microbiote intestinal étant le plus abondant et le plus complexe **(Dolié, 2018)**. Son déséquilibre peut entraîner des conséquences néfastes telles que des inflammations, des infections et certaines perturbations métaboliques **(Ferrad, 2025)**.

L'étude du microbiote intestinal a connu un essor important grâce à l'évolution des techniques moléculaires à haute sensibilité, basées sur le séquençage à haut débit, qui ont remplacé les méthodes classiques de culture **(Harris, 2024)**. Cependant, ces technologies restent encore peu accessibles dans certaines régions.

La relation symbiotique entre l'homme et les micro-organismes a permis de reconsidérer le rôle des bactéries, désormais perçues comme bénéfiques. Le terme « probiotique » illustre cette notion d'organismes « en faveur de la vie » **(Tripathi & Giri, 2014)**. Dans ce contexte, le lait

maternel constitue à la fois une source nutritionnelle essentielle et un vecteur de micro-organismes favorisant la colonisation précoce de l'intestin et le développement d'un microbiote équilibré chez le nourrisson (**Fernández *et al.*, 2013 ; Fitzstevens *et al.*, 2017**).

Les effets bénéfiques des bifidobactéries dépendent de l'espèce et de la souche, ce qui justifie l'intérêt porté à l'identification de nouvelles souches probiotiques à potentiel thérapeutique (**Brown *et al.*, 2019 ; Hossain *et al.*, 2018**). Dans cette perspective, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été développées, incluant les antibiotiques à spectre ciblé, les probiotiques innovants ainsi que des approches avancées telles que la transplantation de microbiote fécal (**Ullah *et al.*, 2025**).

L'objectif de ce mémoire est d'analyser l'influence de l'alimentation sur la composition et les fonctions du microbiote intestinal, ainsi que son implication dans la modulation de la santé immunitaire et mentale.

Chapitre I. Le microbiome intestinal -concepts et mécanismes

2. Définition du microbiome intestinal

Le microbiome intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le tube digestif humain, comprenant principalement des bactéries, comprenant également des virus, des champignons et des archées. Cet écosystème microbien joue un rôle fondamental dans le maintien de l'équilibre physiologique de l'hôte et dans le bon fonctionnement de l'organisme (Sekirov *et al.*, 2010 ; Thursby & Juge, 2017).

Il participe à la dégradation des composés alimentaires non digestibles, notamment les fibres alimentaires, en produisant des métabolites essentiels tels que les acides gras à chaîne courte, qui exercent des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte (Marchesi *et al.*, 2016).

Le microbiome intestinal intervient dans le développement et la régulation du système immunitaire, contribue au renforcement de la barrière intestinale et assure une protection contre les micro-organismes pathogènes (Sekirov *et al.*, 2010).

Des recherches récentes ont également montré son implication dans plusieurs fonctions métaboliques, hormonales et neurologiques, en particulier à travers l'axe intestin-cerveau, ce qui pourrait influencer l'état psychologique et la santé mentale (Cryan & Dinan, 2012).

Malgré les progrès des techniques d'analyse moléculaire, la composition du microbiome reste encore partiellement connue. Chaque individu possède une microflore intestinale relativement stable et spécifique, protégée par un effet barrière endogène, mais les variations interindividuelles contribuent à la diversité globale du microbiome et rendent son étude plus complexe (Benmoussa, 2019).

2.1. Composition du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal présente une grande différence entre les personnes, influencée par l'âge, le mode d'accouchement, l'alimentation, le mode de vie, l'environnement ainsi que l'usage de médicaments comme les antibiotiques. Cette variabilité se traduit par des espèces microbiennes spécifiques à chaque individu, tout en conservant des fonctions similaires assurant la stabilité des fonctions biologiques essentielles (Bourlioux, 2014).

Ces connaissances permettent de mieux comprendre le rôle central du microbiote dans la santé et la maladie (Hou *et al.*, 2022 ; Berg *et al.*, 2020).

Les bactéries constituent la partie principale du microbiote intestinal, représentant jusqu'à un kilogramme de la masse corporelle. Elles se répartissent principalement en cinq groupes de

bactéries : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria et Verrucomicrobia (Turnbaugh *et al*, 2007 ; Ichta & Boutout, 2022) La figure 1 illustre la variation de la composition du microbiote intestinal selon les différentes parties du tractus digestif.

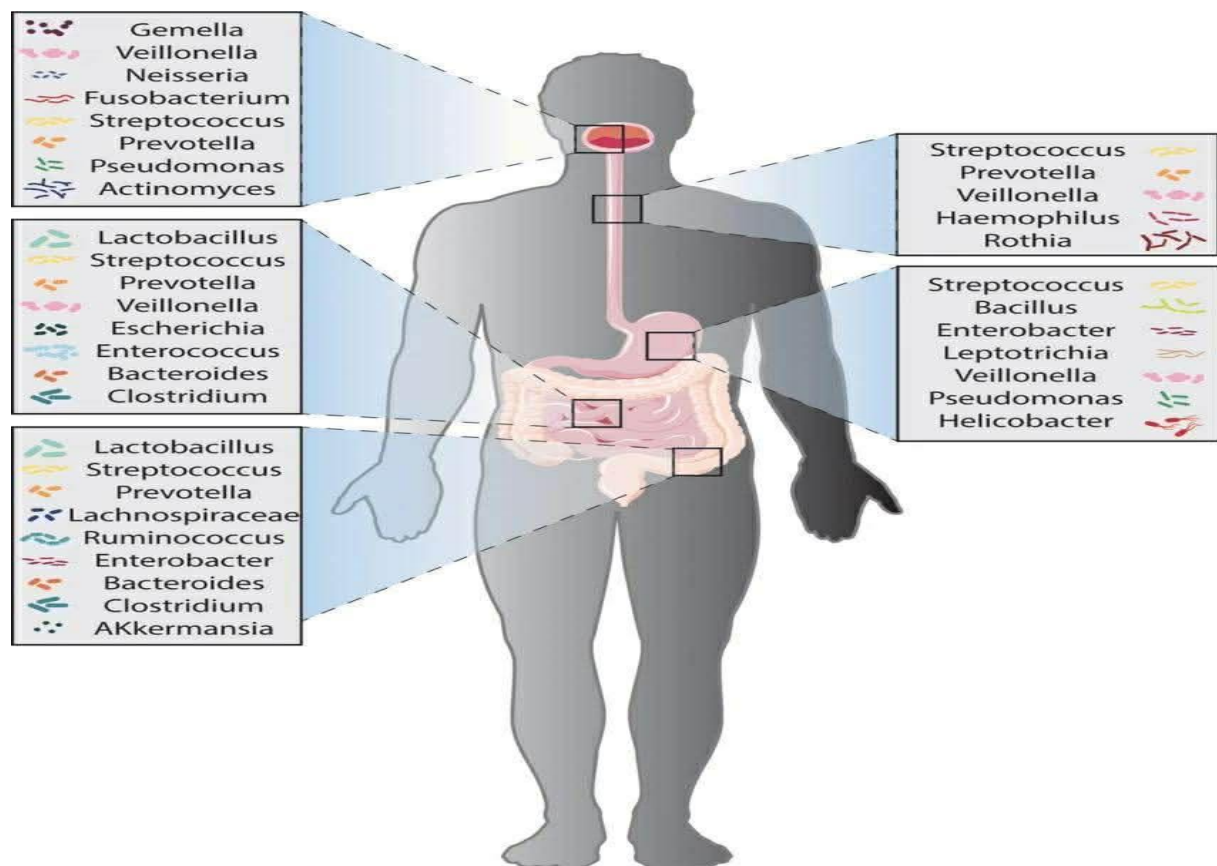


Figure 1 : Composition du microbiote de long du tractus gastro-intestinal (Ruan *et al.*, 2020)

2.2. Diversité microbienne et entérotypes

Le microbiote intestinal humain présente des différences importantes entre les individus, tant sur le plan de la classification des bactéries que fonctionnel (**Human Microbiome Project Consortium, 2012**). Chaque individu possède une signature microbienne spécifique, souvent décrite en termes « d'entérotype », correspondant à une configuration particulière de la communauté bactérienne dominante (Arumugam *et al.*, 2011).

Les analyses métagénomiques ont montré que le microbiote intestinal comprend en moyenne entre 100 et 200 espèces bactériennes par individu, avec une abondance relative variable en fonction des facteurs environnementaux et alimentaires (Qin *et al.*, 2010 ; **Human Microbiome Project Consortium, 2012**).

La distribution des entérotypes est déterminée par la présence dominante de certains genres bactériens et s'accompagne de fonctions différentes, notamment en ce qui concerne le métabolisme des sources d'énergie (**Arumugam et al., 2011**).

Certaines configurations microbiennes sont associées à une capacité plus élevée de fermentation des glucides complexes, tandis que d'autres sont davantage liées à la dégradation des protéines et des lipides alimentaires (**Arumugam et al., 2011 ; Wu et al., 2011**).

Ces différences fonctionnelles mettent en évidence une relation étroite entre la composition du microbiote intestinal et les habitudes alimentaires de l'hôte (**Wu et al., 2011**).

Malgré cette variabilité, un ensemble microbien fondamental, souvent désigné sous le terme de microbiote « central », est retrouvé chez la majorité des individus (**Qin et al., 2010**). Ce groupe restreint d'espèces bactériennes joue un rôle clé dans plusieurs fonctions physiologiques, notamment la production d'acides gras à chaîne courte issus de la fermentation des fibres alimentaires, la régulation de la réponse immunitaire et le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (**Human Microbiome Project Consortium, 2012 ; Makki et al., 2018**).

La richesse spécifique et la diversité microbienne constituent ainsi des indicateurs importants de l'équilibre intestinal. Une diminution de cette diversité, appelée dysbiose, a été associée à différentes pathologies métaboliques, inflammatoires et neuropsychiatriques (**Lozupone et al., 2012**).

2.3. Les Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal

La composition du microbiote intestinal humain résulte d'interactions complexes entre facteurs endogènes et exogènes qui s'exercent dès à partir de la naissance et au cours de l'existence. Le mode d'accouchement conditionne la colonisation microbienne initiale : un accouchement vaginal transmet des bactéries maternelles bénéfiques, tandis que la césarienne favorise une installation de bactéries de la peau et de l'environnement (**Dominguez-Bello et al., 2010**).

L'allaitement maternel représente un facteur clé dans le développement d'un microbiote intestinal sain et bénéfique. Les sucres spécifiques contenus dans le lait humain, associés aux bactéries commensales qu'il apporte, favorisent la colonisation par *Bifidobacterium* et soutiennent la maturation du système immunitaire du nourrisson. Ces interactions précoces

entre le lait maternel et le microbiote contribuent ainsi à établir une base immunologique solide et à promouvoir la santé intestinale (**Bäckhed et al., 2015 ; Zivkovic et al., 2011**).

Au cours de la vie, l'alimentation constitue le principal facteur environnemental modulant la composition et la fonctionnalité du microbiote intestinal. Les régimes riches en fibres favorisent les bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte, tels que le butyrate, indispensables à l'intégrité de la barrière intestinale et à la régulation des réponses inflammatoires. À l'inverse, les régimes occidentaux riches en graisses saturées et en sucres raffinés induisent une dysbiose marquée par une perte de diversité microbienne et des altérations fonctionnelles (**Flint et al., 2012 ; Singh et al., 2017**).

L'usage des antibiotiques représente une grande perturbation : même des traitements de courte durée peuvent entraîner une altération durable de la diversité microbienne et accroître le risque d'infections bactériennes tirant parti des faiblesses, en particulier lorsqu'ils sont administrés précocement (**Dethlefsen & Relman, 2011**).

La génétique de l'hôte influence également la composition du microbiote, bien que son effet soit généralement moins déterminant en comparaison avec l'effet des facteurs environnementaux. Cette influence se manifeste par des variations de la réponse immunitaire et de paramètres physiologiques, tels que le transit intestinal et le métabolisme des acides biliaires (**Goodrich et al., 2014**).

L'âge, le mode de vie, le contexte géographique, le stress et l'activité physique contribuent à la variabilité entre les individus observés. Le microbiote intestinal reflète ainsi un équilibre dynamique entre facteurs innés et acquis, constituant une cible privilégiée pour les approches préventives et thérapeutiques contemporaines (**Yatsunenکو et al., 2012 ; Sonnenburg & Bäckhed, 2016**).

2.4. Autres composants du microbiote intestinal

Au-delà de sa composante bactérienne, le microbiote intestinal comprend d'autres micro-organismes qui participent activement à l'équilibre de l'écosystème intestinal. Les archées, bien que présentes en faible proportion, jouent un rôle important, notamment par leur implication dans les processus de production en méthane, influençant ainsi la dynamique des fermentations intestinales (**Gérard, 2011**).

Les virus, principalement représentés par les virus ciblant les bactéries (les bactériophages), interviennent dans la régulation des populations bactériennes en croissance contrôlant la croissance de certaines espèces, contribuant de ce fait au maintien l'équilibre global du microbiote. Les champignons constituant le microbiote intestinal, en particulier certaines levures, participent aux interactions entre micro-organismes et à la modulation des réponses immunitaires de l'hôte **(Ichta & Boutout, 2022)**.

L'ensemble de ces microorganismes forme un réseau d'interactions complexe et dynamique, essentiel au maintien de la diversité, de la stabilité et de la capacité à se rétablir microbiote intestinal. Toute altération de cet équilibre, désignée sous le terme de dysbiose, peut perturber les fonctions physiologiques intestinales et favoriser l'apparition de troubles métaboliques, immunitaires et neurologiques **(Gérard, 2011 ; Ichta & Boutout, 2022)**.

2.5. Rôle et fonctions du microbiote intestinal

2.5.1. Digestion et métabolisme

Le microbiote intestinal exerce un rôle fondamental dans la digestion et l'absorption des nutriments. Les micro-organismes résidant dans le tube digestif sont capables de dégrader des composés alimentaires non digestibles par l'homme, en particulier les fibres, grâce à des enzymes spécifiques absentes chez l'hôte **(Sekirov *et al*, 2010)**.

Cette fermentation microbienne produit des acides gras à chaîne courte (AGCC), tels que l'acétate, le propionate et le butyrate, qui sont essentiels à la production énergétique et au maintien de la santé de la paroi intestinale **(Ichta & Boutout, 2022)**.

Le microbiote participe à la fabrication de certaines vitamines, notamment K et B, ainsi qu'à la production de trois acides aminés essentiels : valine, leucine et isoleucine **(Ichta & Boutout, 2022)**.

2.5.2. Fonctions protectrices et immunitaires

Le microbiote intestinal remplit des fonctions protectrices essentielles en combinant des mécanismes de barrière physique et chimique avec des interactions immunitaires complexes. Il constitue une première ligne de défense contre les pathogènes exogènes par exclusion compétitive, en occupant les sites d'adhérence et en consommant les nutriments disponibles. Il

produit diverses substances antimicrobiennes, telles que les bactériocines, certains antibiotiques naturels et le peroxyde d'hydrogène, limitant la survie des micro-organismes pathogènes et renforçant la protection de la barrière intestinale à la fois physiquement et chimiquement (Coudeyras & Forestier, 2010).

Le microbiote joue également un rôle central dans la régulation du système immunitaire. Il influence les réponses adaptatives en activant les cellules de la muqueuse intestinale via les récepteurs de type Toll (TLR), entraînant la production de cytokines anti-inflammatoires et la régulation des réponses inflammatoires locales. Ces interactions permettent un équilibre dynamique entre tolérance aux commensaux et défense contre les pathogènes, illustrant le rôle immunomodulateur essentiel du microbiote intestinal (Coudeyras & Forestier, 2010). La figure 2 illustre les interactions entre le microbiote intestinal et les différentes fonctions de l'organisme.

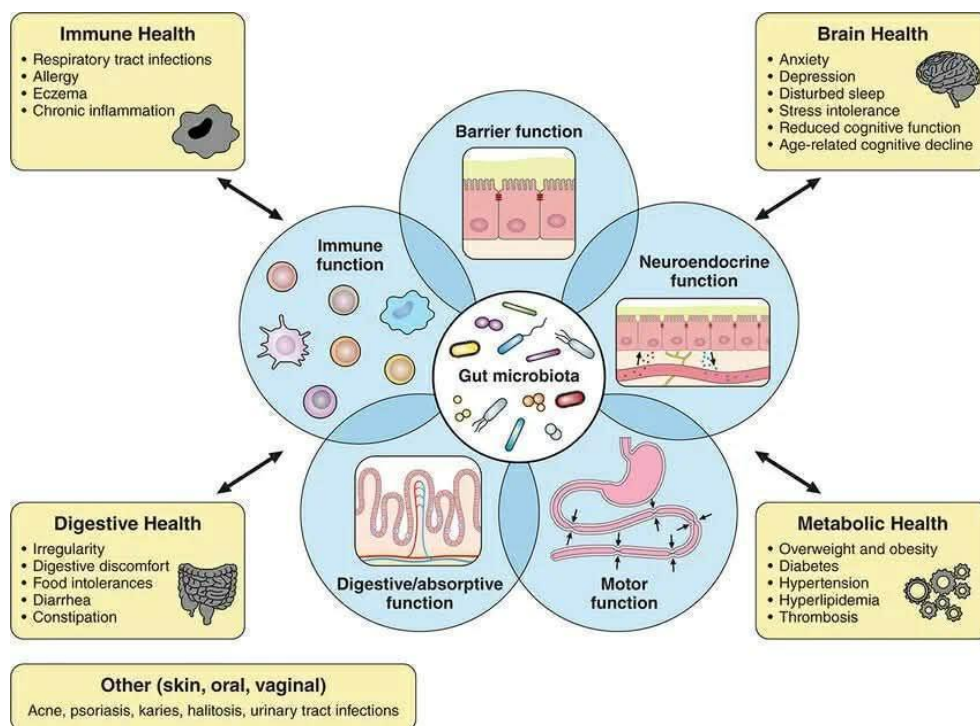


Figure 2 : Interactions entre le microbiote intestinal et les fonctions de l'organisme
(Steinert *et al.*, 2025)

Chapitre 2. Relation entre le microbiome intestinal et la nutrition

3.1. Influence de l'alimentation sur la composition du microbiome intestinal

L'alimentation représente un facteur important de la composition du microbiome intestinal. Les macronutriments (glucides, protéines et lipides) agissent comme sucres d'énergie capables de modifier rapidement la structure et l'activité des bactéries intestinales, avec des changements observables en quelques jours (**David et al., 2013 ; Singh et al., 2017**). Le régime alimentaire influence directement l'équilibre des bactéries et la stabilité du système digestif.

3.1.1. Rôle des macronutriments (glucides, lipides, protéines)

- **Protéines alimentaires**

Les protéines alimentaires influencent beaucoup la composition du microbiote intestinal. Les régimes riches en protéines d'origine animale, en particulier la viande rouge, favorisent la croissance de bactéries telles que *Bacteroides*, *Alistipes* et *Bilophila*, connues pour leur tolérance aux sels biliaires, tout en réduisant le nombre des bactéries productrices de butyrate, comme *Roseburia* et *Eubacterium rectale* (**David et al., 2013**).

Cette modification s'accompagne d'une diminution de la production des acides gras à chaîne courte (AGCC), notamment le butyrate, qui joue un rôle essentiel dans le maintien de la santé de la barrière intestinale et la régulation des réponses inflammatoires (**Singh et al., 2017**).

À l'inverse, les protéines d'origine végétale et les protéines laitières favorisent la croissance de bactéries bénéfiques telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, augmentant ainsi la production d'AGCC et contribuant au maintien de la santé intestinale et métabolique (**De Filippo et al., 2010**).

- **Lipides alimentaires**

La qualité des lipides alimentaires constitue un facteur important dans la modification de la composition du microbiote intestinal. Les régimes riches en acides gras saturés et trans, caractéristiques du régime occidental, favorisent l'augmentation de bactéries telles que *Bacteroides* et *Bilophila*. Cette modification est associée à l'activation de mécanismes pro-inflammatoires, à une augmentation de l'inflammation liée au métabolisme et à un risque plus élevé de résistance à l'insuline (**Fava et al., 2013 ; Singh et al., 2017**).

À l'inverse, les acides gras mono-insaturés et polyinsaturés, présents notamment dans l'huile d'olive et les poissons gras, favorisent la croissance de bactéries bénéfiques telles que *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Akkermansia muciniphila*. Ces effets contribuent à renforcer la barrière intestinale, à la réduction de la perméabilité intestinale et à la diminution de l'inflammation dans tout le corps. **(Fava et al., 2013).**

- **Glucides alimentaires**

Les glucides influencent fortement la composition et l'activité des bactéries intestinales. Les glucides digestibles, tels que le glucose, le fructose et le lactose, favorisent certaines bactéries bénéfiques, mais un excès peut provoquer une dysbiose et des effets métaboliques négatifs. Les édulcorants artificiels peuvent aussi modifier la tolérance au glucose en modifiant le microbiote. Les glucides non digestibles, comme les fibres et les amidons résistants, ont un effet prébiotique : leur fermentation par le microbiote produit des acides gras à chaîne courte (AGCC) qui soutiennent la santé intestinale et la régulation immunitaire **(De Filippo et al., 2010 ; Singh et al., 2017).**

3.1.2. Impact des fibres alimentaires sur la diversité microbienne

Les fibres alimentaires jouent un rôle central dans la modification de la composition, de la diversité et de l'activité du microbiote intestinal. Un apport élevé en fibres est associé à une augmentation des bactéries bénéfiques, telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, ainsi qu'à une plus grande stabilité du microbiote intestinal **(Lee et al., 2023).**

L'effet des fibres sur la diversité microbienne peut varier selon le régime alimentaire et les caractéristiques individuelles. Certaines études montrent qu'un apport élevé augmente la diversité microbienne, tandis que d'autres rapportent des modifications ciblées de la composition bactérienne sans changement significatif de la diversité globale **(Huang et al., 2024 ; Smith et al., 2018).**

Un apport faible en fibres est lié à une réduction de la diversité microbienne et peut augmenter le risque de maladies chroniques **(Institut de prévention, 2020).**

3.1.3. Effet des micronutriments (vitamines et minéraux)

- **Définition et rôle**

Les micronutriments, qui comprennent les vitamines et les minéraux, sont des éléments essentiels nécessaires en faibles quantités au bon fonctionnement de l'organisme. Ils participent à de nombreux processus biologiques, notamment la régulation du métabolisme, le maintien de la fonction immunitaire et la protection contre le stress oxydatif. Ces composés contribuent également à modifier la composition et l'activité du microbiote intestinal, participant ainsi au maintien de l'équilibre intestinal et de la santé globale (Flouquet, 2021; Gibson et Roberfroid, 1995 ; Edwards *et al.*, 2025).

- **Classification des vitamines**

Les vitamines sont classées en deux catégories selon leur solubilité :

- **Les vitamines hydrosolubles**, notamment les vitamines du groupe B et la vitamine C, agissent comme aides enzymatiques dans de nombreuses réactions métaboliques, en particulier celles impliquées dans le métabolisme énergétique. Elles contribuent également à la régulation du microbiote intestinal en favorisant la croissance de certaines bactéries bénéfiques et en soutenant la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), essentiels au maintien de l'équilibre intestinale (Sonnenburg & Bäckhed, 2016).
- **Les vitamines liposolubles**, comprenant les vitamines A, D, E et K, jouent un rôle important dans plusieurs fonctions physiologiques, notamment la régulation de la réponse immunitaire, la protection cellulaire contre le stress oxydatif et le maintien de l'intégrité des tissus. La vitamine D influence la composition du microbiote intestinal via son récepteur spécifique, contribuant à la régulation des réponses inflammatoires et à l'équilibre microbien (Richards *et al.*, 2025).
- **Les minéraux**

Les minéraux sont divisés en deux types selon les besoins du corps : les macroéléments et les oligo-éléments. Les macroéléments, comme le calcium, le magnésium, le potassium et le sodium, aident à protéger la barrière intestinale, à maintenir l'équilibre

des liquides dans le corps et à assurer le bon fonctionnement des enzymes (**Flouquet, 2021**).

Les oligo-éléments, tels que le fer, le zinc, le sélénium et l'iode, jouent aussi un rôle important. Ils aident à maintenir un bon équilibre du microbiote intestinal et participent au bon fonctionnement du système immunitaire. Par exemple, le zinc aide certaines bonnes bactéries à se développer, comme *Roseburia* et *Eubacterium rectale*, tandis que le fer peut modifier la composition des bactéries intestinales selon sa quantité dans le corps (**Singh & Prasad, 2023 ; Bermúdez-Humarán et al., 2024**).

- **Effets des micronutriments sur le microbiote intestinal**

Les micronutriments contribuent au maintien de la diversité et de la fonctionnalité du microbiote intestinal. Ils favorisent la croissance de bactéries bénéfiques, stimulent la production d'acides gras à chaîne courte et participent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, contribuant ainsi à l'équilibre intestinal. À l'inverse, les carences ou les apports excessifs en micronutriments peuvent perturber la composition du microbiote intestinal, entraînant une diminution des bactéries bénéfiques et une augmentation des micro-organismes potentiellement pathogènes. Ces déséquilibres peuvent altérer la fonction de barrière intestinale et favoriser des processus inflammatoires (**Hadadi et al., 2021 ; Singh et al., 2017**).

Certaines interactions existent entre les micronutriments. Par exemple, le magnésium intervient dans le métabolisme de la vitamine D, tandis que le zinc participe à la synthèse de protéines impliquées dans la régulation immunitaire. Ces interactions contribuent au maintien de l'équilibre intestinal et du fonctionnement normal du corps. (**Richards et al., 2025**).

3.2. Interaction entre le microbiote intestinal et le métabolisme des nutriments

3.2.1. Fermentation des fibres alimentaires et production des AGCC

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la transformation des fibres alimentaires à travers un processus anaérobie, contribuant ainsi au maintien de l'équilibre métabolique de l'organisme. Cette activité est principalement assurée par différentes bactéries appartenant aux phyla Firmicutes et Bacteroidetes, notamment les genres *Faecalibacterium*, *Roseburia*,

Eubacterium, Bacteroides et Prevotella. Ces micro -organismes sont capables de dégrader des composés que l'organisme humain ne peut pas digérer, tels que l'inuline, les fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS), l'amidon résistant et les pectines. Cette dégradation conduit à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), principalement l'acétate, le propionate et le butyrate, ainsi que d'autres acides en quantités plus faibles (**Flouquet, 2021 ; Koh et al., 2016**).

Ce processus repose sur l'action d'enzymes spécifiques permettant la dégradation des molécules complexes en composés plus simples. Par exemple, certaines bactéries comme *Bifidobacterium adolescentis* initient cette dégradation en produisant de l'acétate et du lactate. Ces métabolites sont ensuite utilisés par d'autres bactéries pour produire du butyrate, illustrant ainsi une interaction métabolique entre les différentes espèces du microbiote (**Louis & Flint, 2017**).

Le butyrate est une source principale d'énergie pour les cellules du côlon. Il contribue également au renforcement de la barrière intestinale et à la réduction des phénomènes inflammatoires. Une diminution des bactéries productrices de butyrate peut entraîner une altération de l'intégrité intestinale (**Flint et al., 2012**).

Le propionate est transporté vers le foie, où il participe à certaines voies métaboliques, notamment la production de glucose. Il intervient aussi dans la régulation de la satiété et de la sensibilité à l'insuline. L'acétate, quant à lui, possède une distribution plus large dans l'organisme et peut atteindre le cerveau, où il influence le contrôle de l'appétit et du métabolisme énergétique (**Koh et al., 2016 ; Frost et al., 2014**).

L'efficacité de la fermentation dépend également de la disponibilité de certains micronutriments. Des minéraux tels que le fer, le zinc et le calcium jouent un rôle important dans le fonctionnement des enzymes bactériennes. De plus, certaines vitamines du groupe B participent aux réactions métaboliques impliquées dans ce processus. La vitamine D aide également au maintien de la barrière intestinale et à la régulation du microbiote (**Flouquet, 2021**).

3.2.2. Synthèse des vitamines par le microbiome intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la nutrition de l'hôte en contribuant à la production de plusieurs vitamines essentielles, notamment celles du groupe B (B1, B2, B3, B5,

B6, B7, B9 et B12) ainsi que la vitamine K2 (**Flouquet, 2021 ; Taraschini *et al.*, 2024 ; Nysten & Dijck, 2023**).

La production de ces vitamines dépend des différents groupes de bactéries présents dans l'intestin. Les bactéries du groupe Bacteroidetes sont parmi les principales productrices de vitamines du groupe B. D'autres groupes, comme Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria et Fusobacteria, participent aussi à la synthèse de certaines vitamines, notamment la riboflavine et la biotine. Cette diversité microbienne permet d'assurer une production interne utile au fonctionnement du système nerveux et à la synthèse de neurotransmetteurs tels que la sérotonine, la dopamine et le GABA, impliqués dans les fonctions cognitives et émotionnelles (**Yadav, Verma & Chauhan, 2018 ; Zhan *et al.*, 2022**).

La disponibilité de ces vitamines dépend de leur site de production et de leur absorption. Par exemple, la vitamine B12 produite dans le côlon est peu absorbée, car son absorption se fait principalement au niveau de l'iléon. En revanche, la vitamine K2 peut être absorbée dans le côlon, contribuant ainsi au maintien des réserves de l'organisme (**Mayengbam *et al.*, 2020 ; Barone *et al.*, 2022**).

En tant que cofacteurs enzymatiques, ces vitamines jouent un rôle essentiel dans le bon fonctionnement du système nerveux. Un microbiote équilibré aide à prévenir les carences et soutient la santé mentale, tandis qu'un déséquilibre du microbiote peut être associé à des troubles tels que l'anxiété, la dépression et des altérations des fonctions cognitives (**Zhan *et al.*, 2022 ; Rudzki *et al.*, 2021**).

Certaines stratégies nutritionnelles, comme l'utilisation de probiotiques, de prébiotiques et de postbiotiques, permettent de favoriser le développement des bactéries productrices de vitamines. Cela peut contribuer indirectement à l'amélioration des fonctions cognitives et à la régulation émotionnelle (**Hernández-Granados & Franco-Robles, 2020 ; Sang *et al.*, 2024**).

3.2.3. Régulation de l'absorption des nutriments par le microbiote intestinal

L'absorption des nutriments est un processus essentiel pour assurer l'équilibre nutritionnel et la disponibilité des éléments indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, tels que les vitamines et les minéraux (**Flouquet, 2021**).

Ce processus repose en grande partie sur l'intégrité de la muqueuse intestinale, qui agit comme une barrière sélective. Elle permet le passage des nutriments utiles tout en limitant l'entrée des substances nocives. Le microbiote intestinal joue un rôle complémentaire en participant à la dégradation des nutriments complexes et à la production de certaines vitamines, notamment celles des groupes B et K. Les enzymes digestives produites par l'intestin grêle contribuent également à faciliter la digestion et l'absorption (**Yadav, Verma & Chauhan, 2018**).

Des mécanismes classiques d'absorption, le microbiote exerce un rôle régulateur à travers la production de métabolites, en particulier les acides gras à chaîne courte (AGCC) issus de la fermentation des fibres alimentaires. Ces composés influencent l'activation de certains gènes liés au transport des micronutriments, en activant des facteurs comme PPAR γ et HNF4 α , ce qui améliore l'absorption de nutriments tels que le folate et la biotine (**Flouquet, 2021**).

Le microbiote intervient également dans la régulation de l'absorption des micronutriments par différents mécanismes, y compris hormonaux et moléculaires. Un microbiote équilibré, associé à une muqueuse intestinale saine, permet d'optimiser l'absorption des nutriments et de prévenir les carences, contribuant ainsi au maintien de la santé métabolique (**Yadav et al., 2018**).

3.3. Influence des régimes alimentaires sur l'équilibre du microbiote intestinal

L'alimentation est un facteur clé dans la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal. Des changements dans le régime alimentaire peuvent provoquer des modifications rapides de la flore intestinale, parfois en seulement 24 à 48 heures (**David et al., 2014**).

Les régimes riches en fibres, comme les régimes végétariens ou méditerranéens, favorisent le développement de bactéries bénéfiques capables de produire des acides gras à chaîne courte (AGCC), comme le butyrate, le propionate et l'acétate. Ces substances protègent l'intestin renforçant la barrière intestinale, régulent la réponse immunitaire et participent à la régulation du métabolisme énergétique (**Flint et al., 2012 ; De Filippis et al., 2016**).

Les régimes de type occidental, riches en graisses saturées, en sucres raffinés et en produits ultra-transformés, peuvent perturber l'équilibre du microbiote. Cette perturbation, appelée dysbiose, se traduit par une diminution de la diversité bactérienne et est associée à un risque

plus élevé de maladies comme l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires (Singh *et al.*, 2017 ; Valdes *et al.*, 2018).

L'apport en probiotiques et en prébiotiques constitue une approche intéressante pour favoriser les bactéries bénéfiques. Cela permet de rétablir l'équilibre du microbiote intestinal et de soutenir la santé globale de l'organisme (Gibson *et al.*, 2017).

3.3.1. Régime occidental et dysbiose intestinale

Le régime occidental, caractérisé par une forte consommation d'aliments ultra-transformés, de graisses saturées, de sucres raffinés et d'additifs, ainsi qu'un apport faible en fibres, entraîne une perturbation importante de l'équilibre du microbiote intestinal, conduisant à une dysbiose (Chassaing *et al.*, 2015 ; Docherty *et al.*, 2017).

Cette alimentation réduit la diversité bactérienne et favorise la prolifération de bactéries potentielles nocives au détriment des bactéries bénéfiques. On observe notamment une diminution de *Akkermansia muciniphila*, bactérie impliquée dans la protection de la muqueuse intestinale, et une augmentation d'*Escherichia coli*, altérant la barrière intestinale (Chassaing *et al.*, 2024 ; Barnich *et al.*, 2013).

L'usage d'émulsifiants alimentaires et la carence en fibres accentuent ces effets, augmentant la perméabilité intestinale et provoquant une inflammation chronique légère, facteurs favorisant l'obésité et la résistance à l'insuline (Nunez-Sandoval *et al.*, 2018 ; Wahlström *et al.*, 2021).

3.3.2. Régime méditerranéen et santé du microbiome

Le régime méditerranéen est reconnu comme un modèle alimentaire bénéfique pour la santé. Il se caractérise par une consommation élevée de fruits, de légumes, de légumineuses, de noix, de céréales complètes, d'huile d'olive et de poissons, avec un apport modéré en produits laitiers et en vin rouge (Sofi *et al.*, 2010).

Ce type d'alimentation a un effet positif sur le microbiote intestinal en favorisant sa diversité et en stimulant la croissance de bactéries aux propriétés anti-inflammatoires, telles que *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium prausnitzii* (De Filippis *et al.*, 2016 ; Bonaccio *et al.*, 2017).

La richesse en fibres et en polyphénols favorise leur fermentation par le microbiote, produisant des acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate. Ces métabolites contribuent à protéger la barrière intestinale, à moduler la réponse immunitaire et à limiter la prolifération de micro-organismes pathogènes, participant ainsi à la prévention de plusieurs maladies métaboliques et cardiovasculaires (Gutiérrez-Díaz *et al.*, 2016 ; Shivappa *et al.*, 2018).. Comme illustré dans la figure 3, le régime méditerranéen influence positivement la composition du microbiote intestinal en favorisant la croissance des bactéries bénéfiques et en augmentant la production d'acides gras à chaîne courte.

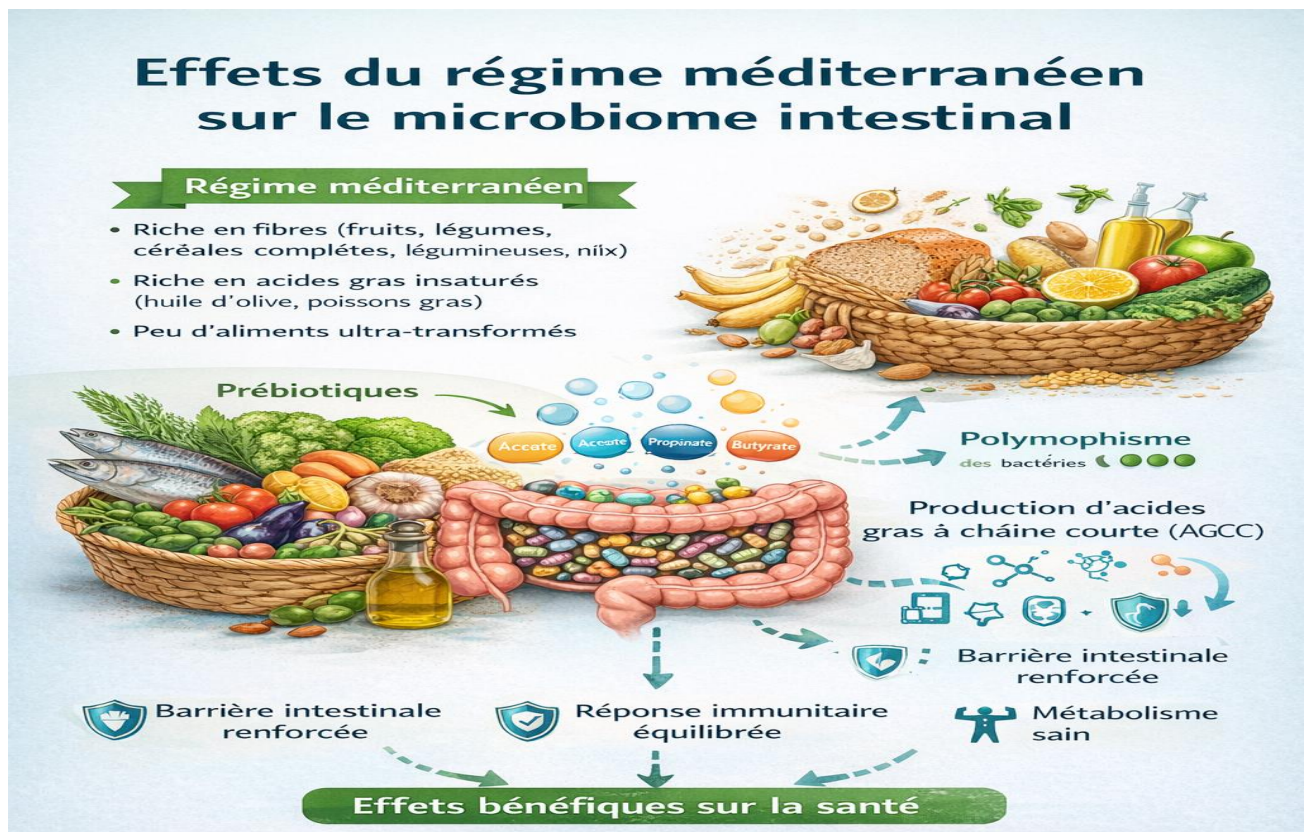


Figure 3 : Effets du régime méditerranéen sur le microbiote intestinal (De Filippis *et al.*, 2016 ; Lăcătușu *et al.*, 2022)

3.3.3. Régimes spécifiques (végétarien, cétogène, hyperprotéiné)

Les régimes alimentaires spécifiques influencent différemment la composition et les fonctions du microbiote intestinal en fonction de leur apport en macronutriments.

- **Le régime végétarien:** Riche en fibres d'origine végétale, favorise une augmentation de la diversité microbienne et stimule le développement de bactéries bénéfiques telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. La fermentation des fibres

produit des acides gras à chaîne courte, qui réduisent l'inflammation et améliorent la santé intestinale (Tomova *et al.*, 2019 ; Singh *et al.*, 2017).

- **Le régime cétogène** : Faible en glucides et riche en lipides, il modifie la composition du microbiote en réduisant les bactéries dépendantes des fibres et en favorisant celles impliquées dans le métabolisme des lipides. Les effets à long terme sur le microbiote restent encore discutés (Ang *et al.*, 2020 ; Paoli *et al.*, 2019).
- **Le régime hyperprotéiné**: surtout riche en protéines animales, il stimule la fermentation des protéines, produisant parfois des composés potentiellement nocifs, tels que l'ammoniac, les amines biogènes et les composés soufrés. En l'absence d'un apport suffisant en fibres, ce type de régime peut également réduire la diversité microbienne et favoriser un déséquilibre du microbiote (Moughan *et al.*, 2014 ; Beaumont *et al.*, 2017).

3.4. Modulation du microbiome intestinal par les interventions nutritionnelles

3.4.1. Probiotiques et prébiotiques

- **Probiotique**

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités suffisantes, apportent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Ils sont présents dans des aliments fermentés comme le yaourt, le kéfir ou la choucroute, ainsi que sous forme de compléments alimentaires. Leurs effets varient selon les souches utilisées et concernent plusieurs fonctions de l'organisme, notamment le métabolisme, le système immunitaire, le système endocrinien et certaines fonctions cognitives (La Fata *et al.*, 2018).

Les probiotiques agissent par différents mécanismes, tels que :

- La production de métabolites,
- La compétition avec les micro-organismes pathogènes,
- L'adhésion à la muqueuse intestinale,
- L'acidification du milieu et la production de substances antimicrobiennes.

Les souches les plus courantes appartiennent aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces* (George Kerry *et al.*, 2018).

Ils participent également à la réduction de l'inflammation et contribuent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (Plaza-Diaz *et al.*, 2017 ; Ohland *et al.*, 2019) .

Les probiotiques agissent par différents mécanismes, tels que la production de métabolites, la compétition avec les micro-organismes pathogènes, l'adhésion à la muqueuse intestinale, l'acidification du milieu et la production de substances antimicrobiennes. Les souches les plus courantes appartiennent aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces* (George Kerry *et al.*, 2018).

Ils participent également à la réduction de l'inflammation et contribuent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (Plaza-Diaz *et al.*, 2017 ; Ohland *et al.*, 2019).

Comme le montre la figure 4, les probiotiques conventionnels, les probiotiques de nouvelle génération (NGP) et les bactéries vivantes biothérapeutiques (LBP) se distinguent par leurs caractéristiques, leurs mécanismes d'action et leurs applications thérapeutiques.

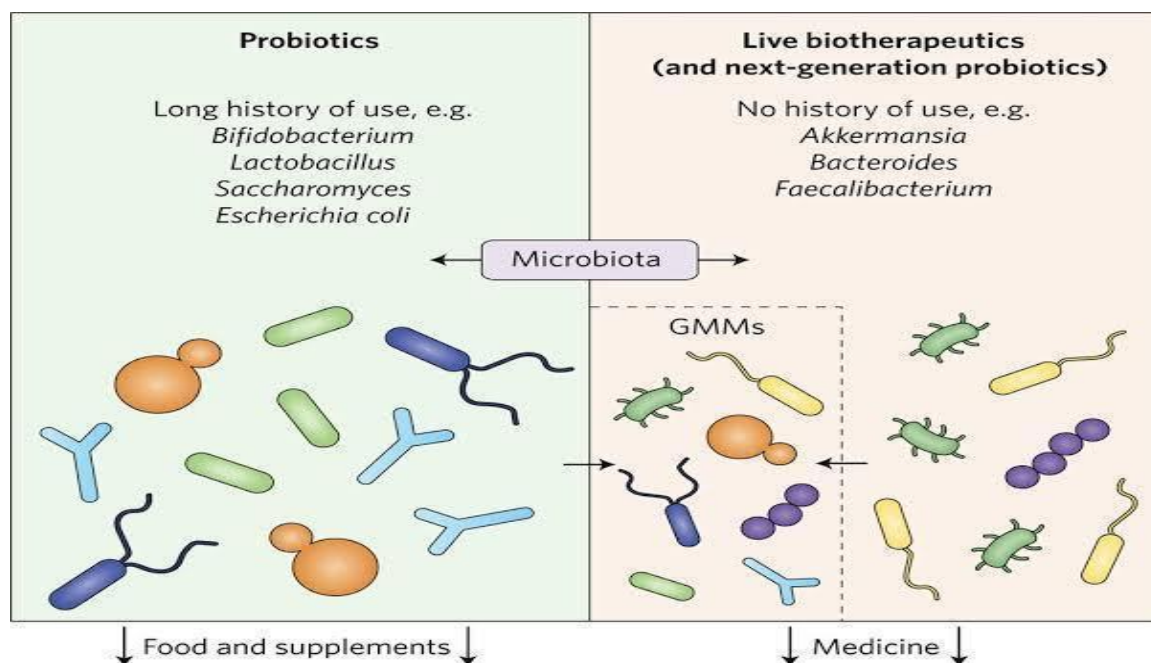


Figure 4 : Comparaison entre probiotiques conventionnels, NGP et LBP (O'Toole *et al.*, 2017)

- **Prébiotiques**

Les prébiotiques sont des substances non digestibles qui sont utilisées de manière sélective par le microbiote intestinal et qui apportent un bénéfice pour la santé. Ils servent de substrat fermentescible pour les bactéries intestinales, favorisant ainsi la production d'acides gras à chaîne courte (**Fond & Chevalier, 2016**).

Parmi les principaux prébiotiques figurent l'inuline, les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS). Leur fermentation stimule l'activité du microbiote et renforce les interactions bénéfiques avec la barrière intestinale, avec des effets positifs sur le fonctionnement cognitif et le comportement (**Paiva et al., 2020**).

Certaines études ont montré que la consommation de prébiotiques peut réduire le stress et les niveaux de cortisol. Par exemple, une supplémentation en GOS pendant plusieurs semaines a permis d'augmenter la proportion de bifidobactéries et de diminuer le cortisol par rapport à un groupe témoin (**Schmidt et al., 2015 ; Fond & Chevalier, 2016**). Comme illustré dans la figure 5, les prébiotiques jouent un rôle essentiel dans l'intestin en stimulant sélectivement la croissance et l'activité des bactéries bénéfiques, contribuant ainsi à l'équilibre du microbiote intestinal.

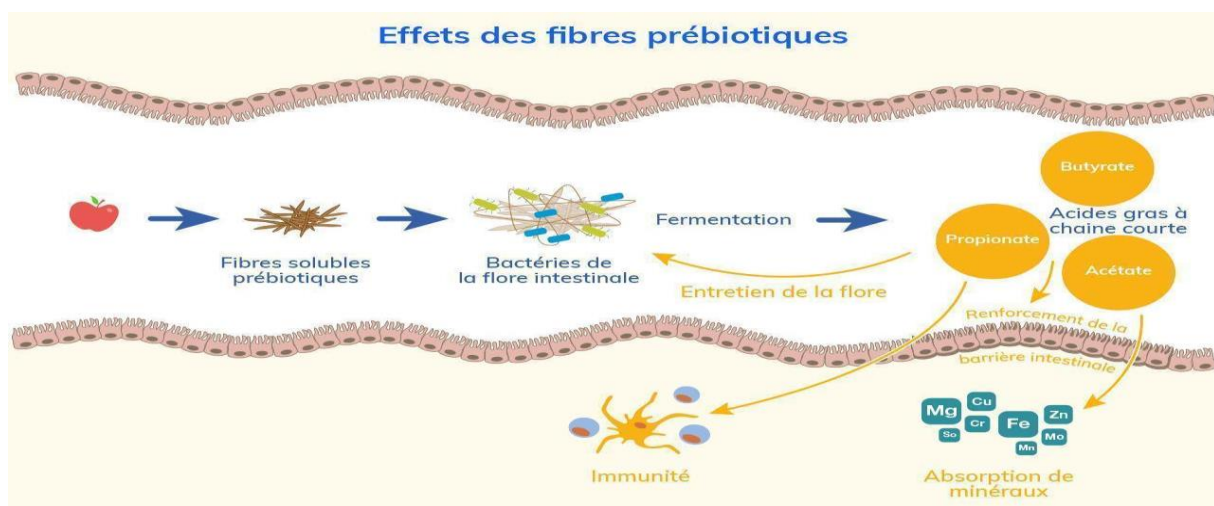


Figure 5 : Le rôle des prébiotiques dans l'intes <https://www.pensersante.fr/leffet-bifidogene-des-prebiotiques>

2.4.2. Synbiotiques et postbiotiques

- **Synbiotiques**

Les synbiotiques sont l'association de probiotiques et de prébiotiques dans le but d'obtenir un effet combiné bénéfique pour la santé. Ils associent des micro-organismes bénéfiques, tels que *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, à des substrats favorisant leur croissance, comme les GOS ou les FOS (Seong *et al.*, 2020 ; Cai *et al.*, 2019).

Les synbiotiques présentent plusieurs effets positifs, notamment sur le système immunitaire, la digestion du lactose et la prévention de certaines maladies. Ils peuvent aussi aider dans les troubles liés au métabolisme comme l'excès de cholestérol ou l'hypertension (Azad *et al.*, 2018 ; Latif *et al.*, 2023).

Ils participent au renforcement de la barrière intestinale et à la réduction des symptômes du syndrome de l'intestin irritable (Seong *et al.*, 2020 ; Simon *et al.*, 2021 ; Skrzydło-Radomańska *et al.*, 2020). Comme le montre la figure 6, les synbiotiques exercent leurs effets à travers des mécanismes complémentaires associant l'action des probiotiques et des prébiotiques, ce qui permet d'améliorer l'équilibre et la fonctionnalité du microbiote intestinal.

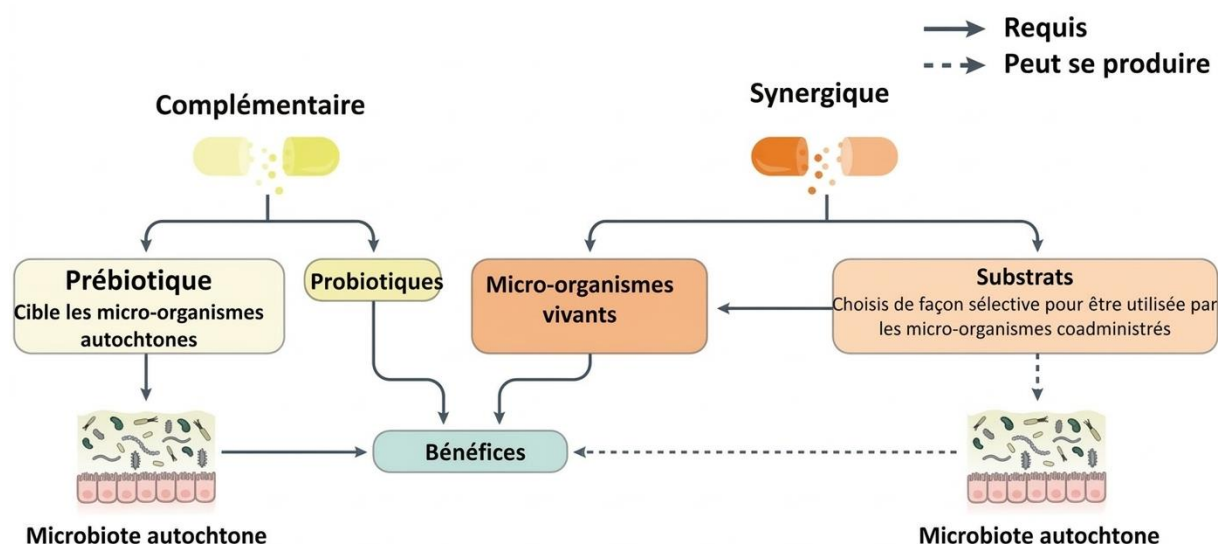


Figure 6 : Mécanismes d'action des synbiotiques (swanson *et al* 2020)

- **Postbiotiques**

Les postbiotiques sont des micro-organismes inactivés, ainsi qu'à leurs composants ou métabolites, qui peuvent exercer des effets bénéfiques sur la santé lorsqu'ils sont administrés en quantités appropriées. Leur inactivation peut résulter de traitements thermiques, physiques ou chimiques (**Mayorgas *et al.*, 2021**).

Ils regroupent une grande variété de composés, notamment les acides gras à chaîne courte (AGCC), certaines protéines, des polysaccharides, des acides organiques, ainsi que des éléments de la paroi bactérienne comme les lipotéichoïques et les peptidoglycanes.

Ces substances possèdent plusieurs propriétés biologiques, incluant des effets antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiens et potentiellement anticancéreux. Elles participent également aux processus de réparation et de cicatrisation des tissus (**Cuevas-González *et al.*, 2020 ; Żółkiewicz *et al.*, 2020**).

Des études récentes montrent que certaines bactéries intestinales, telles que *Faecalibacterium prausnitzii* et *Akkermansia muciniphila*, à travers leurs métabolites actifs. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour la modulation du microbiote intestinal et l'amélioration de la santé globale (**Breyner *et al.*, 2017 ; Depommier *et al.*, 2019**).

Chapitre 3

Microbiome intestinal et santé mentale

4.1. Axe intestin–cerveau : bases biologiques de la relation microbiome–santé mentale

4.1.1. Définition et organisation de l’axe intestin–cerveau

L’axe intestin–cerveau désigne un réseau complexe de communication bidirectionnelle reliant le microbiote intestinal au système nerveux entérique, les fonctions immunitaires et les activités du système nerveux central. Ce système utilise des voies neuronales, hormonales et immunitaires pour assurer un échange constant d’informations entre l’intestin et le cerveau, influençant non seulement les fonctions digestives mais également les processus mentaux et émotionnels (**Morais *et al.*, 2021**).

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans cet axe en produisant divers métabolites bioactifs, tels que les acides gras à chaîne courte, et des neurotransmetteurs comme la sérotonine et le GABA, qui modulent l’activité neuronale, régulent la réponse immunitaire et maintiennent l’intégrité de la barrière intestinale, contribuant ainsi à la transmission efficace des signaux vers le cerveau (**Mayer, Tillisch & Gupta, 2015**).

Toute perturbation de cet équilibre, appelée dysbiose, est liée à différents troubles psychiatriques, notamment la dépression et l’anxiété, car elle peut altérer la communication intestin–cerveau et modifier les circuits neurochimiques impliqués dans la régulation de l’humeur (**Cenit *et al.*, 2017**).

L’intégration de la physiologie gastro-intestinale, de la microbiologie, des neurosciences et de l’immunologie a permis de mettre en évidence ce véritable écosystème, nommé “axe intestin–cerveau”, reposant sur l’interaction harmonieuse entre le tractus digestif, le microbiote, le système nerveux et le système immunitaire. Les voies nerveuses et humorales constituent les principales routes de communication qui soutiennent cet équilibre dynamique (**Piguet, 2021**).

4.1.2. Voies de communication entre l’intestin et le cerveau

Les échanges entre le cerveau et le microbiote intestinal impliquent différentes molécules : des composants de la structure cellulaire des bactéries, tels que les lipopolysaccharides (LPS) présents dans la membrane, les protéines formant les flagelles (flagellines) et le peptidoglycane de la paroi bactérienne ; des métabolites produits lors de la fermentation des glucides et des protéines, comme les acides gras à chaîne courte (AGCC) :

Des neurotransmetteurs synthétisés par les bactéries intestinales, notamment la sérotonine, La dopamine, l’adrénaline et l’acide gamma-aminobutyrique (GABA). (**Rabot, 2015 ; Vermersch, 2015**)

• Voie neurale (nerf vague et système nerveux entérique)

Le système nerveux entérique (SNE) contient des neurones moteurs, sensitifs et des interneurons qui communiquent via des neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine, le NO, la VIP, la sérotonine et la substance P, afin de réguler le péristaltisme et les sécrétions intestinales. Le SNE interagit également avec le système nerveux autonome (SNA) pour assurer une coordination optimale des fonctions intestinales, permettant ainsi une communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau **(Desurmont, 2019)**.

Souvent désigné comme le “second cerveau”, le SNE joue un rôle crucial dans le contrôle de la motricité intestinale, des sécrétions digestives, ainsi que dans la libération de neuropeptides et d'hormones, constituant un acteur central de l'axe intestin–cerveau **(Malègue, 2024)**.

• Voie endocrinienne

La voie endocrinienne constitue un moyen important de communication entre les différents organes du corps. Elle repose sur la libération d'hormones par les cellules endocrines dans la circulation sanguine, ce qui leur permet d'atteindre des organes cibles possédant des récepteurs spécifiques. Ces hormones interviennent ainsi dans la régulation de plusieurs fonctions physiologiques, notamment le métabolisme, l'appétit et l'équilibre énergétique de l'organisme **(Carabotti et al., 2015)**.

Dans le contexte de l'axe intestin-cerveau, les cellules entéroendocrines localisées dans l'épithélium intestinal produisent différents médiateurs hormonaux, dont la sérotonine. Ces substances peuvent agir à distance et participent à la régulation de la motilité intestinale, de la prise alimentaire et de certaines fonctions liées au système nerveux. Le microbiote intestinal peut moduler la production de ces hormones, ce qui contribue aux interactions fonctionnelles entre l'intestin et le cerveau **(Cryan & Dinan, 2012 ; Mayer et al., 2014)**.

• Voie immunitaire

L'axe intestin–cerveau est un système de communication biologique bidirectionnel entre le système digestif et le système nerveux central, incluant des voies nerveuses, hormonales et immunitaires, où les facteurs intestinaux, tels que le microbiote et les médiateurs immunitaires, influencent les fonctions cérébrales et les comportements **(Carabotti et al., 2015)**.

• Voie métabolique

Une voie métabolique désigne une série organisée de réactions chimiques catalysées par des enzymes, au cours desquelles des substances nutritives ou endogènes sont transformées en produits métaboliques actifs qui jouent un rôle clé dans la physiologie de l'hôte. Dans le contexte de l'axe microbiote-intestin-cerveau, ces voies métaboliques comprennent la fermentation des glucides complexes par le microbiote intestinal en acides gras à chaîne courte (AGCC) et autres métabolites, lesquels peuvent agir comme molécules de signalisation influençant non seulement le métabolisme énergétique mais aussi les interactions neuro-humorales et immunitaires entre l'intestin et d'autres organes, y compris le cerveau (**Krishnan, Alden & Lee, 2015**)

4.2. Rôle du microbiote intestinal dans la régulation des neurotransmetteurs

4.2.1. Production et régulation de la sérotonine intestinale

Les cellules entérochromaffines (EC), bien qu'elles ne représentent qu'une faible proportion de l'épithélium intestinal, assurent la synthèse de près de 95 % de la sérotonine corporelle, un neurotransmetteur important pour l'humeur, du sommeil, de l'anxiété et de la satiété (**Lund et al., 2018 ; Mawe & Hoffman, 2013 ; Banskota et al., 2019**).

Une fois libérée, la sérotonine agit localement par un mécanisme paracrine ou rejoint la circulation sanguine, modulant l'activité des plaquettes et contribuant à l'homéostasie de la muqueuse intestinale (**Manocha & Khan, 2012**).

Les EC possèdent la capacité de détecter les nutriments (glucides, acides aminés, lipides) ainsi que les métabolites microbiens, tels que les acides gras à chaîne courte et les acides biliaires secondaires, ce qui leur permet d'ajuster la sécrétion de sérotonine en fonction des signaux du milieu intestinal (**Lund et al., 2018 ; Martin et al., 2017**).

Le microbiote intestinal intervient également dans la fermentation des glucides non digérés en acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate), qui contribuent à la régulation de la glycémie et à la modulation des réponses inflammatoires (**Pascale et al., 2018**). Il joue un rôle dans la synthèse de vitamines et de cofacteurs essentiels, notamment B12, K et acide folique, et favorise l'absorption de minéraux tels que le calcium, le magnésium et le fer. Certaines bactéries intestinales sont capables de produire des neurotransmetteurs et d'autres composés

bioactifs, influençant le fonctionnement du système nerveux et des fonctions cognitives, parmi lesquels la sérotonine, le GABA, la dopamine, la noradrénaline, l'acétylcholine et l'histamine, chacun ayant des effets spécifiques sur l'humeur, le sommeil, l'anxiété, la mémoire et la motricité (Tableau I)

Tableau I : Neurotransmetteurs produits par le microbiote intestinal et leurs effets sur le système nerveux (Ichta & Boutout, 2022)

Effets sur le système nerveux / fonctions	Microorganismes impliqués	Neurotransmetteur
Régulation de l'humeur, sommeil, appétit	Enterococcus, Escherichia, Streptococcus	Sérotonine (5-HT)
Effet calmant, réduction de l'anxiété, modulation des réponses au stress	Lactobacillus, Bifidobacterium	GABA (acide γ -aminobutyrique)
Motivation, plaisir, régulation du mouvement	Bacillus, Lactobacillus	Dopamine
Réponse au stress, vigilance, fonctions cognitives	Escherichia, Bacillus	Noradrénaline
Mémoire, apprentissage, motricité	Lactobacillus plantarum	Acétylcholine
Réponse immunitaire, modulation de l'éveil et inflammation	Lactobacillus reuteri	Histamine

4.2.2. Rôle du GABA, de la dopamine et de la noradrénaline

- **Rôle du GABA**

Le GABA, ou acide γ -aminobutyrique, constitue le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux central. Il assure l'équilibre entre les signaux excitateurs et inhibiteurs au niveau

neuronal (**Lüscher et al., 2011**). Il est fabriqué glutamate via l'enzyme glutamate décarboxylase (**Petroff, 2012**).

Ce neurotransmetteur agit principalement par deux types de récepteurs : GABA A et GABA B. Les récepteurs GABA A sont des canaux ioniques perméables aux ions chlorure, provoquant un ralentissement de l'activité neuronale. Les récepteurs GABA B, métabotropiques, régulent l'activité neuronale de manière plus progressive (**Bowery et al., 2012**). Les astrocytes contribuent également au contrôle du tonus GABA grâce à la recapture et au traitement du neurotransmetteur (**Petroff, 2012**).

Les dysfonctionnements du système GABAergique sont associés à diverses pathologies neurologiques et psychiatriques, notamment l'épilepsie, l'anxiété, la dépression et la maladie d'Alzheimer (**Lüscher et al., 2011 ; Rissman & Mobley, 2011**).

- **Rôle fonctionnel de la dopamine dans le système nerveux**

La dopamine est un neurotransmetteur qui influence le mouvement, la motivation, les circuits de récompense et les fonctions cognitives (**Beaulieu & Gainetdinov, 2011 ; Kalia & Lang, 2015**). Elle est synthétisée à partir de la L-tyrosine, la tyrosine hydroxylase constituant l'étape limitante (**Daubner et al., 2011**). Le système dopaminergique comprend des voies majeures telles que les voies nigrostriatale et mésolimbique. La dopamine agit via cinq sous-types de récepteurs couplés aux protéines G (D1 à D5) (**Beaulieu & Gainetdinov et al; 2011**). Les perturbations de ce système jouent un rôle dans la survenue de la maladie de Parkinson et des comportements de dépendance. (**Kalia & Lang, 2015 ; Volkow et al., 2017**).

- **Rôle fonctionnel de la noradrénaline dans le système nerveux**

La noradrénaline, produite principalement dans le locus coeruleus, constitue la source principale de projections noradrénergiques du SNC. Elle régule l'éveil, la vigilance, l'attention et la réponse au stress (**Sara & Bouret, 2012**). Elle agit via les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 et β , couplés aux protéines G. Elle présente également des propriétés neuroprotectrices potentielles (**Counts & Mufson, 2010**).

4.2.3. Influence de la nutrition sur la synthèse microbienne des neurotransmetteurs

Des études récentes montrent que l'alimentation joue un rôle central dans la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal, ce qui influence directement la production des agents de transmission nerveuse ou de leurs précurseurs. Par exemple, certaines bactéries intestinales peuvent faciliter la conversion de l'acide tryptophane provenant de l'alimentation en sérotonine, un neurotransmetteur dont près de 95 % se trouve dans l'intestin. La quantité de tryptophane disponible et la diversité du microbiote modulée par l'alimentation déterminent le niveau de sérotonine produit (**Etman *et al.*, 2023**).

D'autre part, les régimes riches en sucres et en graisses peuvent déséquilibrer le microbiote, entraînant des perturbations dans le métabolisme des neurotransmetteurs et affectant certaines fonctions cérébrales (**Nature Genetics, 2021**). Les bactéries intestinales génèrent également des acides gras à chaîne courte, qui participent à la communication entre l'intestin et le cerveau et contribuent à maintenir l'intégrité de la muqueuse intestinale ainsi que le bon fonctionnement du système immunitaire (**Dalile *et al.*, 2019 ; Silva *et al.*, 2020**).

Les modifications du microbiote induites par l'alimentation peuvent influencer les niveaux de GABA, dopamine et l'acétylcholine, démontrant que la relation entre le régime alimentaire et les neurotransmetteurs repose sur des interactions complexes entre l'intestin et le cerveau (**Cryan *et al.*, 2019 ; Liu *et al.*, 2023**).

4.3. Microbiome intestinal, inflammation et santé mentale

Le microbiome intestinal occupe une place centrale dans l'axe microbiote–intestin–cerveau, un réseau de communication bidirectionnelle reliant depuis l'appareil du système digestif en direction du système nerveux central. Les études récentes indiquent que les modifications affectant la composition et la diversité du microbiote intestinal, regroupées sous le terme de dysbiose, sont fortement associées à une inflammation systémique, ainsi qu'à divers troubles psychiques, en particulier la dépression et l'anxiété. (**Góralczyk-Bińkowska *et al.*, 2022 ; Ahmed *et al.*, 2024**).

La dysbiose intestinale peut altérer la fonction de barrière de l'intestin en augmentant sa perméabilité. Cela permet le passage de certains constituants bactériens, notamment les lipopolysaccharides (LPS), dans la circulation sanguine, favorise l'activation des mécanismes immunitaire. Cette réponse se manifeste par une élévation des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF- α et l'IL-1 β . Ces médiateurs inflammatoires sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique et de provoquer une inflammation du système nerveux (**Bastiaanssen *et al.*, 2021 ; Wang *et al.*, 2024**).

Le microbiome intestinal intervient dans la régulation des substances chimiques cérébrales essentielles à l'équilibre psychique, notamment la sérotonine, le GABA et la dopamine. Une part importante de la sérotonine est synthétisée au niveau intestinal, sous l'influence de certaines bactéries bénéfiques. Ainsi, un déséquilibre du microbiome peut perturber l'équilibre chimique du cerveau et favoriser l'apparition de troubles de l'humeur et du comportement (**Mlynarska *et al.*, 2022**).

Les métabolites microbiens, en particulier les acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que le butyrate, le propionate et l'acétate, possèdent des effets anti-inflammatoires et protecteurs pour le cerveau. Une diminution de leur production, fréquemment observée en situation de dysbiose, est associée à une inflammation accrue et à un risque plus élevé de troubles psychiatriques (**Verma *et al.*, 2024**).

L'interaction étroite entre le microbiome intestinal, les processus inflammatoires et le système nerveux central constitue un élément déterminant dans la physiopathologie des troubles mentaux. Ces avancées soutiennent le développement d'approches thérapeutiques fondées sur la modulation du microbiome, incluant les stratégies nutritionnelles, les probiotiques et les prébiotiques, dans l'objectif d'améliorer la santé mentale (**Coelho *et al.*, 2025**).

4.3.1. Dysbiose intestinale et perméabilité intestinale

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe constitué de bactéries, de virus et de champignons qui colonisent le tractus gastro-intestinal. Il contribue de manière significative aux processus digestifs, à la modulation du système immunitaire ainsi qu'aux interactions avec le système nerveux central (**Kinashi & Hase *et al.*, 2021 ; Inserm, 2023**).

La dysbiose intestinale correspond à un déséquilibre de cette communauté microbienne, caractérisé par une diminution des micro-organismes et une expansion de bactéries ayant un

potentiel pathogène. Plusieurs facteurs peuvent en être à l'origine, notamment une alimentation déséquilibrée, l'utilisation longue d'antibiotiques ou le stress chronique (**Shen et al; 2025 ; Chae et al; 2024**). La perméabilité intestinale, souvent appelée « leaky gut », désigne une altération de la barrière épithéliale intestinale. En situation de dysbiose, cette barrière devient plus perméable, ce qui facilite le passage de molécules microbiennes et de toxines vers la circulation sanguine (**Di Vincenzo et al; 2024 ; Aleman et al, 2023**).

Cette hyperperméabilité est associée à l'activation du système immunitaire, avec une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α , contribuant à l'inflammation systémique (**Genser et al; 2016 ; Wąż et al, 2022**).

Ce phénomène a été mis en lumière par des recherches expérimentales. Par exemple, le modèle murin R6/2 de la maladie de Huntington présente à la fois une dysbiose intestinale et une augmentation de la perméabilité intestinale (**Stane et al., 2020**).

Chez les adultes âgés, la présence d'un déséquilibre du microbiote associée à une barrière intestinale plus perméable a également été liée à des états de faiblesse et à un niveau plus élevé d'inflammation (**Claesson et al., 2022**).

La dysbiose intestinale et l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale constituent ainsi des éléments importants dans la physiopathologie de nombreuses maladies chroniques, notamment les maladies auto-immunes, métaboliques et celles affectant le système nerveux (**Kinashi & Hase, 2021 ; Shen et al; 2025**).

4.3.2. Inflammation chronique de bas grade et neuro-inflammation

L'inflammation chronique de bas grade se définit par une activation persistante mais modérée du système immunitaire. Elle est fréquemment observée dans diverses pathologies, notamment métaboliques, cardiovasculaires et celles affectant le système nerveux (**Furman et al., 2019 ; Calder et al., 2017**).

Cette inflammation systémique peut atteindre le cerveau par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires et par l'altération de la barrière hémato-encéphalique, favorisant ainsi

l'installation d'une neuro-inflammation (**DiSabato et al; 2016 Heneka et al., 2015 ; Xu, Huang, & Zhou, 2025**).

La neuro-inflammation repose principalement sur l'activation des microglies et des astrocytes. Si cette réponse peut être protectrice au début, sa persistance devient délétère et participe aux processus de processus de dégradation neuronale ainsi qu'aux troubles cognitifs (**Perry & Holmes, 2014 ; Franceschi et al., 2018 ; Huang et al., 2025**).

Plusieurs travaux récents ont également mis en évidence une association entre l'inflammation chronique, des modifications structurelles cérébrales et des performances cognitives diminuées chez les adultes âgés, ce qui renforce l'hypothèse d'un lien étroit entre inflammation systémique et santé cérébrale (**Bao et al., 2024 ; Cunningham & Hennessy, 2015**). Ce phénomène prend une importance particulière avec l'avancée en âge.

Le concept « d'inflammaging » décrit en effet le maintien d'un état inflammatoire de faible intensité qui favorise le développement de maladies du système nerveux dégénératives (**Calder et al., 2017 ; Franceschi et al., 2018**).

4.4. Acides gras à chaîne courte (AGCC) et fonctions cérébrales

Les acides gras à chaîne courte (AGCC), notamment l'acétate, le propionate et le butyrate, sont des métabolites issus de la fermentation des fibres alimentaires par le microbiote intestinal (**Dalile et al., 2019 ; Silva et al., 2020**).

De constituer une source d'énergie pour les cellules intestinales du côlon, les AGCC jouent un rôle de molécules de signalisation métabolique et immunitaire participant à la régulation de l'axe intestin-cerveau. Ils activent des récepteurs couplés aux protéines G (FFAR2/3) exprimés par les cellules de substances chimiques du cerveau l'intestin qui produisent des hormones et immunitaires, ce qui favorise la libération de tels que la sérotonine et le GABA et influence la communication neuronale par l'intermédiaire du nerf vague et de la circulation sanguine (**Silva et al., 2020 ; Guo et al., 2025**).

Certains AGCC peuvent également franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE). Une fois dans le cerveau, ils modulent l'activité des microglies et des astrocytes, contribuant à la régulation de la neuro-inflammation et au maintien de la neuroprotection (**Wang et al., 2025 ; Chenghan et al., 2025**).

Des travaux récents ont mis en évidence qu'une production altérée d'AGCC est associée à plusieurs maladies du système nerveux qui provoquent la perte de cellules nerveuses, notamment les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ainsi qu'à des perturbations comportementales. Ces observations soulignent leur rôle dans la régulation de la plasticité neuronale, de l'homéostasie immunitaire et de l'intégrité cérébrale (**Guo et al., 2025 ; selon Zhan et al., 2024**)

4.4.1. Effets des AGCC sur la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique

Les acides gras à chaîne courte (AGCC), surtout l'acétate, le propionate et le butyrate, sont des substances produites lorsque les fibres alimentaires sont dégradées par les bactéries de l'intestin. Ils aident à maintenir la solidité de la paroi intestinale en donnant de l'énergie aux cellules de la paroi intestinale (colonocytes), le butyrate étant le nutriment préféré de ces cellules. Les AGCC ont des effets anti-inflammatoires importants dans l'intestin. Ils empêchent l'activation d'une voie de signal qui déclenche l'inflammation (NF- κ B) et régulent la production de substances qui favorisent ou réduisent l'inflammation (cytokines). Cette régulation locale du système immunitaire aide à limiter le passage des éléments bactériens qui provoquent l'inflammation, comme les lipopolysaccharides (LPS), dans le sang (**Silva et al., 2020**).

Au niveau de la barrière entre le sang et le cerveau (BHE), les AGCC ont un effet indirect mais important sur le contrôle de sa perméabilité. Des études montrent que le microbiote intestinal, via les AGCC, influence la production des protéines qui relient les cellules du cerveau, ces protéines permettant de former une barrière étanche.

Le butyrate et le propionate aident ainsi à garder la BHE solide en réduisant le passage des substances qui causent l'inflammation vers le cerveau (**Braniste et al., 2014**)

Des recherches récentes confirment que les AGCC protègent la BHE par différents mécanismes dans les cellules, notamment en activant des récepteurs spécifiques (GPCR), en bloquant certaines enzymes (HDAC) et en diminuant l'inflammation autour des vaisseaux sanguins du cerveau. Ces effets aident à contrôler l'activité des cellules immunitaires du cerveau (microglies) et à limiter l'inflammation cérébrale, montrant que les AGCC jouent un rôle

important dans la communication entre l'intestin et le cerveau (Fock & Parnova *et al.*, 2023 ; Chenghan *et al.*, 2025).

Tableau II : Effets des acides gras à chaîne courte (AGCC) sur les fonctions cérébrales
(Dalil *et al.*, 2019 ; silva.,2020 *et al* ; MDPI Nutritions,2022).

AGCC	Origine	Mécanisme d'action	Effets cérébraux	Impact fonctionnel
Acetate	fermentation des fibres	Passag BBB modulation énergétique	soutien métabolique neuronal	Cognition
Propionate	microbiote intestinal	régulation immunitaire	diminution neuro-inflammation	Humeur
Butyrate	bactéries productrices (firmicutes)	inhibition HDAC ,activation microgliale protectrice	plasticité sympathique	Mémoire
AGCC (globaux)	régime riche en fibres	stimulation BDNF	neuroprotection	fonction cognitives

4.4.2. Rôle du butyrate dans la plasticité neuronale

Le butyrate est un acide gras à chaîne courte (AGCC) produit principalement lors de la fermentation des fibres d'origine alimentaire transformées par le microbiote intestinal. Ces dernières années, il a fait l'objet d'un intérêt particulier en science du cerveau en raison de son rôle dans la modulation de la plasticité neuronale via l'axe intestin-cerveau (Chakraborty *et al.*, 2024 ; Al Noman *et al.*, 2025).

Au niveau moléculaire, le butyrate agit comme inhibiteur des histones désacétylases (HDAC). Cette action favorise l'acétylation des histones et stimule l'expression de gènes impliqués dans la neuroplasticité. Parmi eux, le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) occupe une place

centrale, car il intervient dans la survie des neurones, la différenciation synaptique et le renforcement des connexions neuronales (**Ávila Alpino et al., 2024 ; Ge et al., 2023**).

L'augmentation de l'expression du BDNF est associée à une amélioration de la potentialisation à long terme (LTP), considérée comme un mécanisme cellulaire clé de l'apprentissage et de la mémoire. Des études expérimentales menées chez l'animal ont montré que l'administration de butyrate améliore la plasticité synaptique, accroît la densité des épines dendritiques et atténue les déficits cognitifs induits par des états neuro-inflammatoires ou neurodégénératifs (**Ge et al., 2023 ; Chakraborty et al. 2024**).

Ces effets semblent liés non seulement à la modulation épigénétique, mais aussi à la diminution de l'inflammation neurogène et du stress oxydatif, deux processus connus pour perturber la plasticité cérébrale. Le butyrate agit également sur les cellules gliales, en particulier les microglies et les astrocytes, contribuant à instaurer un environnement neuronal plus propice à la synaptogenèse et à la stabilité des circuits neuronaux (**Al Noman et al., 2025**).

4.4.3. Lien entre alimentation riche en fibres, AGCC et bien-être psychologique

Une alimentation riche en fibres alimentaires influence fortement la composition du microbiote intestinal et favorise la production des acides gras à chaîne courte (AGCC), notamment l'acétate, le propionate et le butyrate, issus de la fermentation des fibres non digestibles. Ces métabolites microbiens jouent un rôle important dans l'axe intestin-cerveau et participent à l'équilibre du bien-être psychologique. Les AGCC contribuent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, à la diminution de la perméabilité intestinale et à la réduction de l'inflammation systémique de bas grade, un mécanisme souvent impliqué dans la physiopathologie des troubles dépressifs comme le rapportent (**Cheng et al., 2024**) ainsi que (**Merlo et al. (2024)**).

Le butyrate présente notamment des propriétés neuroprotectrices en agissant comme inhibiteur des histones désacétylases, ce qui modifie l'expression de gènes liés à la plasticité neuronale et à la neurogenèse (**van de Wouw et al., 2018**).

Les AGCC interviennent dans la synthèse et la régulation de plusieurs neurotransmetteurs, en particulier la sérotonine, dont une proportion importante est produite au niveau intestinal (**La Torre et al., 2021**).

Des études cliniques ont mis en évidence qu'une réduction des bactéries productrices d'AGCC est associée à une intensification des symptômes dépressifs (**Müller et al., 2021 ; Matsunaga et al., 2025**). Des travaux expérimentaux montrent qu'un régime enrichi en fibres augmente la production d'AGCC et atténue les comportements anxieux et dépressifs induits par le stress (**Shen et al., 2024 ; Liu et al., 2020**)

4.5. Microbiome intestinal, stress et axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien (HPA)

4.5.1. Fonctionnement de l'axe HPA

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) constitue un élément central du système neuroendocrinien impliqué dans la régulation de la réponse au stress. Son activation déclenche une cascade hormonale coordonnée permettant à l'organisme de s'adapter aux contraintes physiques ou psychologiques (**Boudjellal et al., 2024**).

Cette réponse débute au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, où des neurones neuroendocriniens sécrètent la corticotropin-releasing hormone (CRH), souvent en association avec la vasopressine (AVP), en réponse à un stimulus stressant. La CRH est ensuite transportée via le système porte hypothalamo-hypophysaire vers l'antéhypophyse, où elle stimule la synthèse et la libération de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans la circulation sanguine. Le cortisol exerce des effets physiologiques étendus, notamment en mobilisant les ressources énergétiques par la stimulation de la néoglucogenèse, en modulant la réponse immunitaire et en influençant les fonctions cognitives et émotionnelles. Sa sécrétion est régulée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif impliquant sa liaison aux récepteurs minéralocorticoïdes (MR) et glucocorticoïdes (GR), localisés notamment dans l'hippocampe, l'hypothalamus et l'antéhypophyse. Cette interaction inhibe la libération de CRH ainsi que la synthèse de la pro-opiomélanocortine (POMC), contribuant ainsi au maintien de l'homéostasie physiologique (**Boudjellal et al., 2024 ; Bohrium, 2026a-f**).

L'activité de l'axe HPA est soumise à une régulation temporelle précise, comprenant un rythme circadien contrôlé par le noyau suprachiasmatique, ainsi qu'un rythme ultradien caractérisé par des sécrétions pulsatiles de cortisol survenant toutes les 60 à 90 minutes. Ces variations rythmiques jouent un rôle essentiel dans la régulation de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes et dans l'optimisation de l'adaptation physiologique au stress. À l'inverse, une

perturbation de ces rythmes est associée à une exposition prolongée au stress et peut favoriser le développement de troubles neuropsychiatriques, tels que la dépression majeure et le trouble de stress post-traumatique (**Bohrium, 2026 g-l**).

L'axe HPA est également influencé par divers facteurs internes et environnementaux, notamment le microbiote intestinal, qui interagit avec le système nerveux central par l'intermédiaire de l'axe intestin-cerveau et participe à la modulation de la réponse au stress. Des études expérimentales ont montré que l'absence de microbiote intestinal chez la souris entraîne une hyperactivation de l'axe HPA, accompagnée de modifications hormonales et comportementales, tandis que la recolonisation microbienne permet de restaurer une régulation normale (**Boudjellal et al., 2024 ; Bohrium, 2026m-n**).

Des facteurs tels que le sexe, les expériences précoces de vie et l'exposition au stress maternel peuvent influencer la programmation fonctionnelle de cet axe, soulignant son rôle fondamental dans les processus d'adaptation et de résilience physiologique (**Bohrium, 2026o-p**).

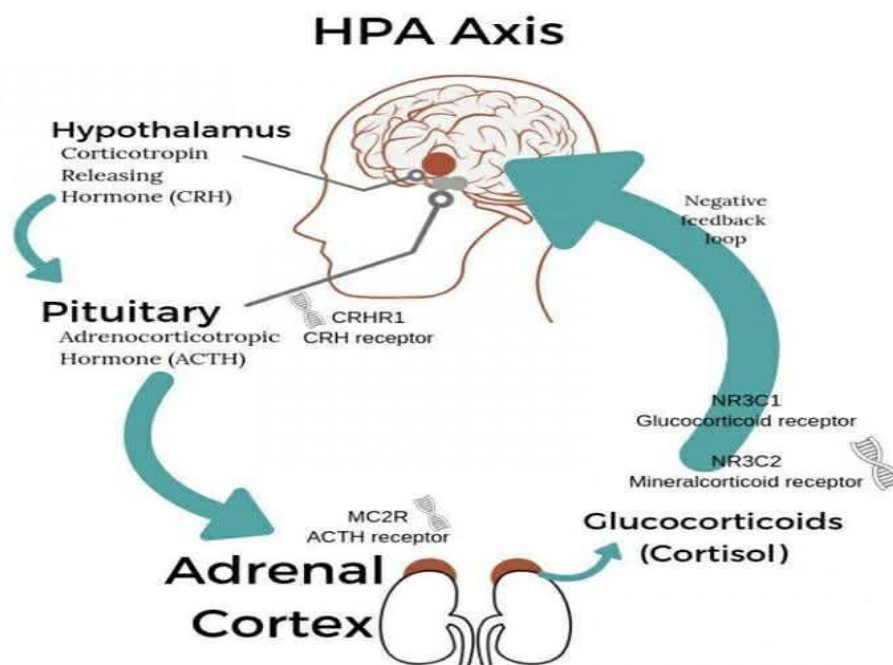


Figure 7: HPA axis and the stress response (Chiropractic Sarasota, 2022)

4.5.2. Influence du microbiome sur la réponse au stress

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation de la réponse au stress, notamment par l'intermédiaire de l'axe intestin-cerveau. Il agit via des voies neuronales, endocriniennes et immunitaires, et participe à la modulation de l'activité l'axe neuroendocrinien hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), impliqué dans la réponse au stress (**Dinan & Cryan., 2017**).

Des études réalisées chez des animaux sans microbiote (axéniques), notamment des souris sans germes (germ-free, GF), ont démontré que l'absence de microbiote intestinal est associée à une hyperactivation de l'axe HPA, accompagnée d'une augmentation des comportements anxieux et troubles des fonctions cognitives. La recolonisation précoce par un microbiote normal permet de restaurer partiellement la régulation de cet axe (**Sudo et al., 2004 ; Clarke et al., 2013**).

Le microbiote intestinal intervient dans la régulation du stress par différents mécanismes, incluant la production de métabolites bioactifs tels que les acides gras à chaîne courte, la modulation de la synthèse de neurotransmetteurs, notamment l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la sérotonine, ainsi que le contrôle des mécanismes de la réponse immunitaire. Les cytokines pro-inflammatoires peuvent notamment activer l'axe HPA et contribuer à l'apparition de troubles neuropsychiatriques (**Dalile et al., 2019 ; Liu et al., 2023**).

L'exposition à un stress précoce peut entraîner des modifications durables de la composition du microbiote intestinal, ce qui peut altérer la régulation de la réponse au stress et augmenter la sensibilité aux troubles psychiatriques (**Cryan et al., 2019**).

Ces données mettent en évidence le rôle essentiel du microbiote intestinal dans les mécanismes d'adaptation au stress et suggèrent que des interventions nutritionnelles, telles que l'administration de probiotiques, de prébiotiques ou l'adoption d'un régime alimentaire riche en fibres, peuvent contribuer à améliorer l'équilibre neuropsychologique (**Mayer et al., 2015**).

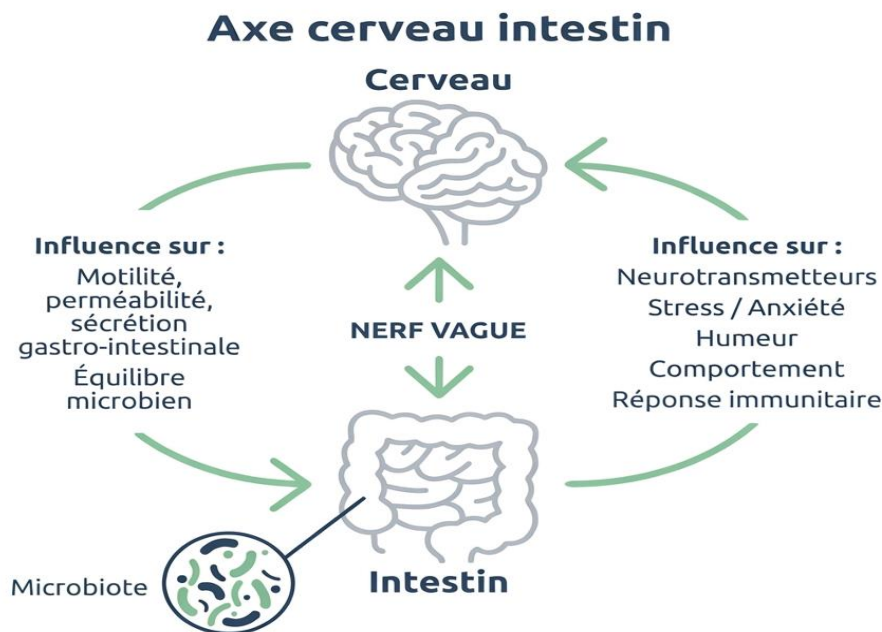


Figure 8 : Axe intestin-cerveau (Source : Novalturel)

4.5.3. Rôle de l'alimentation dans la régulation du stress et de l'anxiété

L'alimentation joue un rôle important dans la régulation de la réponse au stress et de l'anxiété, notamment à travers son influence sur les interactions biologiques entre l'intestin et le cerveau, via l'axe intestin-cerveau. Ce système de communication bidirectionnel implique des mécanismes neuronaux, endocriniens, immunitaires et microbiologiques, et contribue à la modulation de la réponse physiologique au stress ainsi qu'à la sensibilité aux troubles anxieux (Cryan & Dinan., 2012 ; Foster *et al.*, 2017).

L'un des principaux mécanismes impliqués concerne l'axe hypothalamo-hypophyso - surrénalien (HHS), qui constitue un élément central de la réponse neuroendocrine au stress. Une activation prolongée de cet axe peut entraîner une charge allostatique, caractérisée par une élévation persistante des concentrations de cortisol, une diminution de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes et une activation des processus inflammatoires chroniques, des facteurs associés au développement de troubles anxieux (McEwen, 2007 ; Kim & Shin, 2018).

Certains nutriments contribuent à la régulation de ces mécanismes. Les acides gras oméga-3, notamment l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), participent à la réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires et à la modulation de la réponse neuroendocrine au stress. Le magnésium intervient également dans la régulation de l'activité neuronale et contribue au maintien de l'équilibre fonctionnel de l'axe HHS (**Grosso *et al.*, 2014 ; Parletta *et al.*, 2016 ; Serefko *et al.*, 2016**).

4.6. Altérations du microbiome intestinal et troubles de la santé mentale

Le microbiote intestinal représente un facteur essentiel des effets de l'alimentation sur la réponse au stress. Une alimentation riche en fibres alimentaires, en polyphénols et en produits fermentés favorise le développement de bactéries intestinales bénéfiques et la production de métabolites, notamment les acides gras à chaîne courte, qui participent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (**Bourlioux *et al.*, 2014 ; Mosoni, 2014**).

Un déséquilibre du microbiote intestinal, ou dysbiose, peut entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale et favoriser le passage de substances pro-inflammatoires dans la circulation générale. Ces modifications peuvent activer l'axe HHS, induire une réponse inflammatoire et affecter le fonctionnement du système nerveux central, contribuant ainsi au développement de l'anxiété (**Foster & McVey Neufeld, 2013 ; Lurie *et al.*, 2015**).

Des études ont également montré qu'un apport insuffisant en fibres est associé à des perturbations de l'axe intestin-cerveau, tandis que l'administration de prébiotiques et de probiotiques contribue à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal et à améliorer la régulation de la réponse au stress (**Liang *et al.*, 2018 ; Misra & Mohanty, 2019**).

Les habitudes alimentaires globales influencent également la régulation du stress. Le régime méditerranéen, caractérisé par une consommation élevée de fruits, de légumes, de céréales complètes, de légumineuses, de poissons et d'huile d'olive, est associé à une amélioration de la santé mentale et à une réduction des symptômes liés au stress et à l'anxiété (**Sofi *et al.*, 2010 ; Harach *et al.*, 2017**).

Le régime alimentaire occidental, caractérisé par une consommation élevée de sucres raffinés, de graisses saturées et d'aliments ultra-transformés, est associé à une augmentation de l'inflammation générale, à des modifications du microbiote intestinal et à un risque accru de troubles anxieux (**Meyrel *et al.*, 2018 ; Kelly *et al.*, 2016**).

L'alimentation fournit également les éléments nécessaires à la synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur. Le tryptophane constitue un précurseur essentiel de la sérotonine, tandis que les vitamines du groupe B, notamment les vitamines B6, B9 et B12, interviennent dans les réactions enzymatiques nécessaires au fonctionnement du système nerveux. Une insuffisance de ces nutriments peut altérer la neurotransmission et contribuer à l'apparition ou à l'aggravation des troubles liés au stress et à l'anxiété (**Naidoo, 2021 ; Conner et al., 2015**).

4.6.1. Microbiome intestinal et dépression

Le microbiote intestinal intervient de manière significative dans les mécanismes physiopathologiques de la dépression. Il participe notamment à la communication bidirectionnelle entre le système digestif et le cerveau, en mobilisant des voies neuronales, hormonales et immunitaires. (**Cryan & Dinan, 2012 ; Foster et al., 2017**).

Un déséquilibre de la composition du microbiote intestinal, appelé dysbiose, est fréquemment associé à une augmentation de la perméabilité intestinale et à l'installation d'un état inflammatoire de bas grade. Une perturbation de l'intégrité de la barrière intestinale facilite le passage de composants d'origine bactérienne, notamment les lipopolysaccharides, vers la circulation générale. Ce phénomène peut entraîner l'activation des cellules microgliales et participer aux mécanismes neurobiologiques associés à la dépression. (**Foster & McVey Neufeld, 2013 ; Lurie et al., 2015**).

Les acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate, produits par la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries intestinales, contribuent à maintenir l'intégrité de la barrière intestinale et participent à la régulation des activités neuronales. Le microbiote intestinal influence également la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ainsi que la production et la disponibilité de plusieurs neurotransmetteurs, notamment la sérotonine, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et la dopamine, impliqués dans la régulation de l'humeur (**Kelly et al., 2016 ; Misra & Mohanty, 2019**).

Les facteurs alimentaires constituent un déterminant majeur de la composition et de la diversité du microbiote intestinal. Une alimentation riche en fibres alimentaires, en polyphénols et en produits fermentés favorise le développement de bactéries intestinales bénéfiques et la production d'acides gras à chaîne courte. À l'inverse, une alimentation de type occidental,

caractérisée par une consommation élevée de sucres raffinés, de graisses saturées et d'aliments ultra-transformés, est associée à une altération du microbiote intestinal, à une augmentation de l'inflammation systémique et à un risque accru de troubles dépressifs (**Meyrel *et al.*, 2018 ; Foster *et al.*, 2017**).

4.6.2. Microbiome intestinal et troubles anxieux

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la régulation des troubles anxieux par l'intermédiaire de l'axe intestin-cerveau. Cette communication bidirectionnelle repose sur des voies neuronales, notamment le nerf vague, sur la régulation hormonale via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et sur des réponses immunitaires contrôlées par des cytokines pro-inflammatoires (**Cryan & Dinan, 2012 ; Foster *et al.*, 2017**).

La dysbiose, caractérisée par un déséquilibre de la composition microbienne, est associée à une inflammation chronique de bas grade, à une altération de l'intégrité de la barrière intestinale et à une activation des cellules microgliales, contribuant à l'augmentation des comportements anxieux (**Foster & McVey Neufeld, 2013 ; Lurie *et al.*, 2015**).

Les métabolites produits par le microbiote, notamment les acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que le butyrate, participent au maintien de l'intégrité intestinale et à la régulation de la neurotransmission. Des études expérimentales ont montré que la transplantation d'un microbiote provenant d'animaux présentant des comportements anxieux à des animaux axéniques entraîne l'apparition de comportements anxieux, tandis que l'administration de bactéries bénéfiques ou d'AGCC contribue à leur réduction (**Kelly *et al.*, 2016 ; Zhao *et al.*, 2020**).

Le microbiote intestinal influence également la disponibilité de neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'anxiété, notamment l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), la sérotonine et la dopamine (**Cryan & Dinan, 2012 ; Misra & Mohanty, 2019**). L'alimentation constitue un facteur important de la composition et de la diversité du microbiote. Une alimentation riche en fibres, en polyphénols et en aliments fermentés favorise la diversité microbienne et la production d'AGCC, tandis qu'un régime occidental, riche en sucres raffinés et en graisses saturées, est associé à la dysbiose et à une augmentation des comportements anxieux (**Meyrel *et al.*, 2018 ; Foster *et al.*, 2017**).

4.6.3. Microbiome intestinal et troubles neuropsychiatriques

Le microbiote intestinal, composante essentielle de l'axe intestin–cerveau, influence la santé mentale à plusieurs niveaux. Il participe à la modulation de l'anxiété et de la dépression, ainsi qu'à la physiopathologie de divers troubles neuropsychiatriques, notamment les troubles du spectre autistique (TSA), la schizophrénie, les troubles bipolaires et la maladie d'Alzheimer (Cryan & Dinan, 2012 ; Foster *et al.*, 2017).

La dysbiose, définie comme un déséquilibre de la composition microbienne, induit une inflammation systémique et cérébrale, altère l'intégrité des barrières intestinale et hémato-encéphalique, et perturbe les neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété (Foster & McVey Neufeld, 2013 ; Lurie *et al.*, 2015).

Les acides gras à chaîne courte (AGCC), produits par la fermentation des fibres alimentaires – butyrate, propionate et acétate – agissent comme des messagers vers le cerveau. Ils traversent la barrière hémato-encéphalique, favorisent la neuroplasticité par l'inhibition des histone déacétylases (HDAC) et modulent la réponse immunitaire ainsi que la neuroinflammation (Cryan & Dinan, 2012 ; Zhao *et al.*, 2020).

Une réduction de la production d'AGCC, souvent observée avec une alimentation pauvre en fibres, augmente la perméabilité intestinale, facilite le passage de lipopolysaccharides (LPS) et entraîne une activation prolongée des cellules microgliales, un mécanisme impliqué dans la dépression, l'anxiété, la schizophrénie et la maladie d'Alzheimer (Nguyen *et al.*, 2019 ; Scheperjans *et al.*, 2015).

Dans les TSA, on constate une prédominance de *Clostridium* et une réduction des populations de *Bifidobacterium* et *Prevotella*, associées à des comportements atypiques. Des expériences de transplantation fécale (FMT) issues de patients TSA reproduisent ces caractéristiques chez des modèles murins, tandis qu'une FMT provenant de donneurs sains permet d'améliorer ces comportements (Kang *et al.*, 2018 ; Dinan *et al.*, 2017).

Concernant la schizophrénie, une augmentation de *Lactobacillus* et une diminution de *Roseburia* perturbent le métabolisme du tryptophane via la voie de la kynurénine, conduisant à la production de composés neurotoxiques ou neuroprotecteurs (Nguyen *et al.*, 2019).

Dans la maladie d'Alzheimer, la dysbiose favorise l'accumulation d'amyloïdes, la phosphorylation de la protéine Tau, la neuroinflammation et la dégénérescence neuronale (Scheperjans *et al.*, 2015 ; Bohrium, 2026).

4.7. Approches thérapeutiques émergentes : nutrition et microbiome au service de la santé mentale

Les recherches récentes en neurosciences et en psychiatrie mettent en évidence le rôle central du microbiote intestinal dans la santé mentale, via l'axe microbiote–intestin–cerveau. Ce réseau bidirectionnel relie le cerveau au microbiote par des voies neuronales, notamment le nerf vague, des mécanismes hormonaux impliquant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), des réponses immunitaires médiées par des cytokines pro- et anti-inflammatoires, ainsi que des processus métaboliques tels que la production d'acides gras à chaîne courte (Cryan & Dinan, 2012 ; Foster & McVey Neufeld, 2013).

Une dysbiose intestinale est fréquemment associée à des troubles dépressifs et anxieux, en raison de l'induction d'une inflammation chronique de bas grade, d'un dérèglement de l'axe du stress et d'une altération de neurotransmetteurs clés tels que la sérotonine, la dopamine et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (Jiang *et al.*, 2015 ; Kelly *et al.*, 2016).

La nutrition influence la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal, constituant ainsi une approche potentielle en psychiatrie. Les régimes alimentaires de type occidental, caractérisés par une consommation élevée de sucres raffinés et de graisses saturées, augmentent le risque de troubles de l'humeur. À l'inverse, le régime méditerranéen, riche en fibres, fruits, légumes, céréales complètes et aliments fermentés, favorise la diversité microbienne et contribue à la réduction de l'inflammation systémique, offrant une protection contre les troubles psychiatriques (Jacka *et al.*, 2009 ; Berding *et al.*, 2021).

L'utilisation de probiotiques, prébiotiques et psychobiotiques se développe comme stratégie complémentaire : certaines souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ont démontré des effets positifs sur les symptômes dépressifs, la régulation de l'axe HPA et la plasticité neuronale. Toutefois, ces interventions nécessitent encore des essais cliniques à grande échelle, tenant compte de la variabilité individuelle, afin de permettre le développement d'une approche de psychiatrie nutritionnelle personnalisée (Dinan & Cryan, 2017 ; Liu *et al.*, 2019).

4.7.1. Psychobiotiques et santé mentale

Les psychobiotiques représentent une avancée majeure en psychiatrie nutritionnelle, agissant sur l'axe intestin-cerveau via l'administration de probiotiques ou de prébiotiques capables de moduler le microbiote intestinal et d'influencer positivement la santé mentale (**Philip J. Misra & Harapriya Mohanty, 2019 ; Ted Dinan *et al.*, 2013**).

Leurs mécanismes impliquent des voies neuronales, hormonales, immunitaires et métaboliques susceptibles d'influencer la neurochimie cérébrale. Certaines souches, notamment *Lactobacillus helveticus* R0052 et *Bifidobacterium longum* R0175, ont montré une réduction significative des symptômes d'anxiété et de dépression dans des essais cliniques randomisés, notamment par la modulation de neurotransmetteurs tels que le GABA, la sérotonine, la dopamine et le métabolisme du tryptophane (**Karine Messaoudi *et al.*, 2011 ; John F. Cryan & Ted Dinan, 2012**).

Les psychobiotiques participent à la régulation de l'inflammation systémique. La dysbiose associée aux troubles dépressifs peut entraîner une augmentation de la perméabilité intestinale et une élévation des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α , susceptibles d'altérer les fonctions neuronales (**Gerard Clarke *et al.*, 2014 ; Emeran Mayer *et al.*, 2015**).

Les psychobiotiques contribuent à restaurer l'intégrité de la barrière intestinale, à réduire les réponses inflammatoires et à stimuler la production d'acides gras à chaîne courte, notamment le butyrate, issus de la fermentation des fibres prébiotiques, favorisant ainsi la plasticité synaptique et la résilience au stress (**Paul J. Kennedy *et al.*, 2017**).

Plusieurs méta-analyses confirment les effets bénéfiques des probiotiques, prébiotiques et synbiotiques sur la réduction des symptômes dépressifs et anxieux, en particulier lorsque des formulations multi-souches sont utilisées (**Andre F. Carvalho *et al.*, 2020 ; Samantha C. Wallace & Philip J. Milev, 2017**).

L'efficacité de ces interventions semble toutefois dépendre de facteurs individuels tels que la composition initiale du microbiote, la génétique, le sexe et les variations hormonales. Utilisés en complément des traitements conventionnels, les psychobiotiques s'inscrivent ainsi dans une approche intégrative reliant nutrition, microbiote intestinal et santé mentale.

4.7.2. Rôle des probiotiques, prébiotiques et synbiotiques

Les probiotiques, prébiotiques et synbiotiques jouent un rôle clé dans la modulation de l'axe microbiote-intestin-cerveau et dans le maintien de la santé mentale. Les probiotiques, tels que *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, favorisent l'équilibre microbien et soutiennent les fonctions immunitaires et digestives. Les prébiotiques, notamment les fructo-oligosaccharides et l'inuline, stimulent la production d'acides gras à chaîne courte, contribuant à la protection neuronale et à la régulation du stress. Les synbiotiques combinent ces deux approches pour renforcer la colonisation et l'activité des micro-organismes bénéfiques. Ces interventions peuvent réduire l'inflammation, améliorer la résilience au stress et atténuer les symptômes d'anxiété ou de dépression, leur efficacité dépendant de l'âge, du sexe et de la composition initiale du microbiote (**Hill et al., 2014 ; Marco et al., 2017 ; Gibson et al., 2017**).

4.7.3. Perspective de la psychiatrie nutritionnelle

La psychiatrie nutritionnelle émerge comme un champ transdisciplinaire innovant, réévaluant les troubles mentaux à travers les prismes biologiques, environnementaux et comportementaux (**Boudjellal et al., 2024**). Elle positionne l'alimentation et le microbiote intestinal considéré comme un « véritable organe » au cœur de la fonction cérébrale et du bien-être psychique, au-delà des traitements médicamenteux ou psychothérapeutiques isolés (**Youbi & Aboud, 2024 ; Flouquet, 2021**).

Les dysbioses intestinales, en régulant l'immunité, le métabolisme et les fonctions neuronales via des voies hormonales, immunitaires et neuronales, favorisent la dépression, l'anxiété et les troubles de l'humeur (**Boudjellal et al., 2024 ; Youbi & Aboud, 2024**).

Des études observationnelles et interventionnelles soulignent que les régimes de qualité, comme le méditerranéen riche en fibres, polyphénols, oméga-3 et antioxydants, atténuent ces risques, tandis que les régimes occidentaux ultra-transformés induisent inflammation chronique et perméabilité intestinale. L'essai SMILES a prouvé l'efficacité d'un régime structuré contre la dépression ; les psychobiotiques (*Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium*

Longum modulent GABA, l'axe HPA et l'inflammation pour réduire anxiété et stress. Une méta-analyse de treize essais randomisés (786 participants) confirme les bénéfices des probiotiques, prébiotiques et synbiotiques sur les symptômes dépressifs. L'efficacité varie selon

le sexe, l'âge, le statut hormonal et le microbiote initial, s'avérant optimale chez les femmes en période périnatale ou ménopausique, ouvrant la voie à une médecine personnalisée via biomarqueurs (profil microbien fécal, cytokines, AGCC). Cette approche s'étend aux TSA, TDAH et Alzheimer, en complément des soins standards, pour une stratégie préventive holistique centrée sur l'alimentation et l'autonomie patiente **(Flouquet, 2021)**.

CONCLUSION

5. Conclusion

Le microbiome intestinal, en tant que communauté complexe de micro-organismes résidant dans le tractus gastro-intestinal humain, apparaît aujourd'hui comme un acteur central dans la régulation de la santé mentale. Ses fonctions ne se limitent pas à la digestion des nutriments, mais s'étendent à la modulation des fonctions métaboliques, immunitaires et neurobiologiques. L'ensemble des interactions entre les bactéries intestinales, les virus, les champignons et les archées, combiné à l'influence des facteurs nutritionnels et environnementaux, met en lumière l'importance d'une approche intégrative et multidisciplinaire pour comprendre les mécanismes sous-jacents aux troubles psychiatriques, tels que la dépression, l'anxiété, le stress chronique ou d'autres dysfonctionnements neuropsychiatriques.

Les résultats présentés dans ce mémoire illustrent de manière claire que la modulation du microbiome intestinal constitue un levier prometteur pour la prévention et la prise en charge des troubles mentaux. En effet, l'alimentation, les probiotiques, les prébiotiques et plus récemment les psychobiotiques se révèlent être des outils efficaces pour influencer la composition et l'activité des communautés microbiennes. Ces interventions permettent notamment de renforcer la production de neurotransmetteurs essentiels, de moduler la réponse immunitaire et d'atténuer les phénomènes inflammatoires pouvant contribuer à l'émergence de troubles psychologiques.

Cependant, malgré les progrès significatifs réalisés au cours de la dernière décennie, de nombreuses questions restent encore ouvertes. La variabilité interindividuelle, liée à des facteurs génétiques, environnementaux ou liés au mode de vie, influence fortement la réponse aux interventions ciblant le microbiome. De plus, les interactions microbiennes au sein de l'intestin sont extrêmement complexes et leurs effets à long terme sur la santé mentale nécessitent encore des investigations approfondies. La compréhension de ces mécanismes précis représente un défi majeur pour la recherche, mais elle est indispensable pour développer des stratégies thérapeutiques réellement personnalisées et efficaces.

Ainsi, maintenir un microbiome intestinal équilibré apparaît non seulement comme un facteur clé de la santé physique, mais aussi comme un levier potentiel pour améliorer le bien-être psychologique et la qualité de vie des individus. La poursuite des recherches futures devra s'orienter vers l'identification des relations causales, l'élaboration de protocoles nutritionnels adaptés à chaque profil individuel et l'évaluation rigoureuse des interventions à long terme. Ces

efforts contribueront à l'émergence d'une véritable psychiatrie nutritionnelle, fondée sur des bases scientifiques solides, capable de proposer des solutions innovantes et personnalisées pour la prévention et le traitement des troubles mentaux.

Ce mémoire souligne que la compréhension approfondie du microbiome intestinal et de ses interactions avec le cerveau et le système immunitaire ouvre la voie à des approches intégratives et innovantes, plaçant la nutrition et la modulation microbienne au cœur de la santé mentale. Cette perspective offre un potentiel considérable pour transformer les pratiques cliniques et améliorer durablement la qualité de vie des patients, tout en encourageant un dialogue interdisciplinaire entre la microbiologie, la psychiatrie, la nutrition et la médecine personnalisée.

Références bibliographiques

6. Références bibliographiques

A

- Ahmed, S., et al. (2024). Gut dysbiosis and psychiatric disorders. *Journal of Affective Disorders*, 345, 123–135.
- Ang, Q. Y., et al. (2020). The effect of ketogenic diet on gut microbiota. *Nutrients*, 12(7), 2002.
- Arumugam, M., et al. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174–180.
- Azad, M. A. K., et al. (2018). Synbiotics and metabolic health. *Nutrients*, 10(6), 749.

B

- Bäckhed, F., et al. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 690–703.
- Barnich, N., et al. (2013). CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 288(27), 19968–19979.
- Barone, M., et al. (2022). Vitamin K2 absorption from colonic microbiota. *Nutrients*, 14(12), 2489.
- Bastiaanssen, T. P. S., et al. (2021). Gut microbiota and depression. *Molecular Psychiatry*, 26(12), 7084–7100.
- Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). Dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 63(1), 182–217.
- Beaumont, M., et al. (2017). Heritance of the gut microbiome. *mSystems*, 2(3), e00037-17.
- Benmoussa, A. (2019). Microbiote intestinale : variabilité interindividuelle.
- Berg, G., et al. (2020). Microbiome definition re-visited. *Microbiome*, 8(1), 103.
- Bermúdez-Humarán, L. G., et al. (2024). Iron homeostasis and intestinal microbiota. *Gut Microbes*, 16(1).
- Bonaccio, M., et al. (2017). Mediterranean diet and gut microbiota. *Nutrients*, 9(11), 1228.
- Bourlioux, P. (2014). Le microbiote intestinal. *Biologie Aujourd'hui*, 208(1), 1–10.
- Bowery, N. G., et al. (2012). GABAB receptor pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 64(1), 117–165.

- Breyner, N. M., et al. (2017). *Faecalibacterium prausnitzii* metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1856.
- Brown, L., et al. (2019). Bifidobacteria and therapeutic potential.

C

- Cai, S., et al. (2019). Synbiotics and immune function. *Journal of Functional Foods*, 56, 104–115.
- Carabotti, M., et al. (2015). The gut-brain axis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 21(2), 179–189.
- Chassaing, B., et al. (2015). Dietary emulsifiers impact gut microbiota. *Nature*, 519, 92–96.
- Chassaing, B., et al. (2024). Emulsifiers and gut permeability. *Gastroenterology*, 166(3), 456–468.
- Coelho, R., et al. (2025). Microbiome-based therapies. *Nature Reviews Neuroscience*, 26(2), 89–104.
- Coudeyras, S., & Forestier, C. (2010). Microbiote et probiotiques. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(1), 1–12.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Microbiota and brain behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701–712.
- Cryan, J. F., et al. (2019). Microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013.

D

- David, L. A., et al. (2013). Diet alters gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563.
- De Filippo, C., et al. (2010). Diet and gut microbiota. *PNAS*, 107(33), 14691–14696.
- Depommier, C., et al. (2019). *Akkermansia muciniphila* supplementation. *Nature Medicine*, 25(11), 1096–1103.
- Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Antibiotics and microbiota. *Nature Biotechnology*, 29(6), 553–558.

- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Gut-brain axis. *Gastroenterology Clinics*, 46(2), 223–241.
- Dominguez-Bello, M. G., et al. (2010). Delivery mode and microbiota. *PNAS*, 107(26), 11971–11975.

F

- Fava, F., et al. (2013). Dietary fat and microbiome. *International Journal of Obesity*, 37(2), 216–223.
- Fernández, L., et al. (2013). Human milk microbiota.
- Flint, H. J., et al. (2012). Gut microbiota in nutrition. *Nature Reviews Gastroenterology*, 9*(10), 577–589.
- Frost, G., et al. (2014). SCFA and appetite. *Nature Communications*, 5, 3611.

G

- Gao, K., Mu, C. L., Farzi, A., & Zhu, W. Y. (2019). Tryptophan metabolism: A link between the gut microbiota and brain. *Advances in Nutrition*, 10(3), 709–723. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz019>
- Ghosh, T. S., Rampelli, S., Jeffery, I. B., Santoro, A., Neto, M., Capri, M. ,... & O'Toole, P. W. (2020). Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people. *Nature Communications*, 11, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16030-9>

H

- Hadadi, N., et al. (2021). Micronutrient deficiencies and dysbiosis. *Frontiers in Nutrition*,8.
- Hou, Y. Z., et al. (2022). Microbiota in health. *Signal Transduction and Targeted Therapy*,7.
- Human Microbiome Project Consortium. (2012). Human microbiome. *Nature*, 486, 207214.

I

- Ichta, A., & Boutout, F. (2022). Nutrition et santé mentale.

- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. (2020). Santé intestinale.

J

- Johnson, C. L., & Versalovic, J. (2012). The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*, 129(5), 950–960. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2782>

K

- Koh, A., et al. (2016). SCFA and physiology. *Cell*, 165(6), 1332–1345.

L

- Latif, A., et al. (2023). Synbiotics in hypertension.
- Lee, C. H., et al. (2023). Antibiotics and sepsis.
- Liu, R. T., et al. (2023). Gut microbiome and mental health.
- Lozupone, C. A., et al. (2012). Microbiota diversity. *Nature*, 489, 220–230.

M

- Makki, K., et al. (2018). Dietary fiber and microbiota. *Cell Host & Microbe*, 23(6), 705–715.
- Marchesi, J. R., et al. (2016). Gut microbiota and health. *Gut*, 65(2), 330–339.
- Mayer, E. A., et al. (2015). Gut-brain axis. *JCI*, 125(3), 926–938.
- Morais, L. H., et al. (2021). Gut-brain axis. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241–255.

O

- Organisation mondiale de la Santé, (2022).

P

- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S., & Grimaldi, K. A. (2019)

Q

- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., et al. (2010)

R

- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2021)

S

- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010)
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T. H., et al. (2017)
- Sonnenburg, J. L., & Bäckhed, F. (2016). Diet-microbiota. *Nature*, 535, 56–64.

T

- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836.
- Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, N. D., & Kahleova, H. (2019).
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007).

V

- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018).

W

- Wang, Y., Zhang, S., Li, H., Chen, X., & Liu, Z. (2024)
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., et al. (2011).

Y

- Yatsunenko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., et al. (2012).

Z

- Zivkovic, A. M., German, J. B., Lebrilla, C. B., & Mills, D. A. (2011).