



Master

2021

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Etude pilote concernant l'influence du microbiote intestinal sur l'anxiété via
la prise de probiotiques

Brault, Mathilde

How to cite

BRAULT, Mathilde. Etude pilote concernant l'influence du microbiote intestinal sur l'anxiété via la prise de probiotiques. Master, 2021.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:156328>



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE
ET DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION

**Etude pilote concernant l'influence du microbiote intestinal sur l'anxiété
via la prise de probiotiques**

Mémoire réalisé en vue de l'obtention d'une maîtrise universitaire

Plan d'études

Psychologie clinique intégrative, orientation cognitive

PAR

Mathilde Brault

mathilde.brault@etu.unige.ch

Directeur du mémoire

Roland Maurer

Jury

Sophie Schwartz

Elsa Martinelli

Roland Maurer

Genève, août 2021

**Université de Genève
Faculté de Psychologie et des Sciences de l'éducation
Section de psychologie**

Résumé

Actuellement, de nombreuses études précliniques montrent une influence du microbiote intestinal sur les soubassements physiologiques de l'anxiété. Un manque d'études cliniques contrôlées persiste pour transposer ces découvertes à l'humain. C'est une des raisons d'être de ce travail. Les troubles anxieux ont une prévalence et une comorbidité élevées. Ils perturberaient particulièrement les capacités cognitives et représentent un coût important pour la société. Un besoin de traitement adéquat demeure. Cette étude pilote randomisée en double aveugle ($N=38$, âges : $M = 24.25$) visait à tester l'hypothèse suivante : la prise de probiotiques influencerait le microbiote et entraînerait la diminution du niveau d'anxiété, participant ainsi à l'amélioration des capacités cognitives. Nous avons administré des tâches mesurant l'anxiété et la cognition avant et après la prise, durant 45 jours, de probiotiques vs. placebos. Nos données montrent que les sujets hautement anxieux du groupe probiotiques voient leurs anxiétés diminuer, ce qui n'est pas observable dans le groupe placebos. Nous ne trouvons pas de résultats concernant l'impact sur les capacités cognitives. Ces résultats ne sont pas généralisables mais offrent une perspective encourageante pour poursuivre la recherche.



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

**FACULTÉ DE PSYCHOLOGIE
ET DES SCIENCES DE L'ÉDUCATION**

Déclaration sur l'honneur

Je déclare que les conditions de réalisation de ce travail de mémoire respectent la charte d'éthique et de déontologie de l'Université de Genève. Je suis bien l'auteure de ce texte et atteste que toute affirmation qu'il contient et qui n'est pas le fruit de ma réflexion personnelle est attribuée à sa source ; tout passage recopié d'une autre source est en outre placé entre guillemets.

Genève, le 16 août 2021

Mathilde, Brault

Signature :

Remerciements

Ce travail de mémoire m'a permis d'explorer un domaine qui me passionne depuis des années et me paraît un élément clé dans la compréhension des maux de notre société. Je tiens donc à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée à donner vie et à accomplir ce projet.

Pour commencer, je remercie profondément Roland Maurer, le superviseur de mon travail, qui a cru en moi lorsque je suis arrivée avec mon idée de mémoire et m'a donné la liberté de la réaliser. Je le remercie particulièrement pour le suivi chaleureux et sur-mesure dont j'ai bénéficié durant les deux années qui ont été requises pour l'accomplissement de ce travail.

Merci à Flore Echinard pour m'avoir mise en contact avec le laboratoire Ormendes qui a fourni les produits ainsi que le matériel nécessaire pour effectuer les analyses. Merci également à Florence Pryen en tant que principal contact dans la collaboration avec le laboratoire, et à toutes les autres personnes qui ont contribué à ce partenariat. Ainsi, je remercie particulièrement le professeur Laghi pour l'analyse des prélèvements.

Un grand merci à Yoann Boget pour son soutien lors de mes analyses statistiques et à Delphine Seigneur Froli, pour la relecture de ce travail.

Un remerciement particulier à tous les participants de cette étude qui ont donné leur temps et leurs énergies : sans eux rien n'aurait été possible.

Un remerciement du fond du cœur pour ma famille et mes proches qui m'ont soutenue et aidée dans la réalisation de ce projet, ainsi que pour leur tolérance et leur patience vis-à-vis de mes états d'âme et de mon obsession pour le microbiote durant ces dernières années, en particulier lors de l'écriture de ce mémoire.

Un grand merci sincère à toutes ces personnes, sans qui je n'y serais pas parvenue.

Table des matières

I- Introduction	1
1.1 Au cœur du langage et de l'actualité	1
1.2 Passage par l'évolution de la société et de celle des microbes	2
2. Le microbiote intestinal	4
2.1 Communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le cerveau	8
2.1.1 Signaux efférents : du cerveau jusqu'au microbiote intestinal.	10
2.1.2 Signaux afférents : du microbiote intestinal jusqu'au cerveau.	12
2.2 Le lien entre le microbiote et la santé mentale	17
2.2.1 L'impact du microbiote sur les capacités cognitives.	19
2.2.2 L'impact du microbiote intestinal sur l'anxiété et réciproquement.	21
3. L'anxiété	23
3.1 Approche Trans diagnostique	24
3.2 Mécanismes physiologiques	26
3.3 Biais d'attention sélective envers les stimulus menaçants	28
3.4 Atteinte des capacités cognitives	30
4. Les probiotiques	32
4.1 Impact des probiotiques sur l'axe Microbiote Intestin Cerveau	35
4.2 L'effet des probiotiques sur l'anxiété et les capacités cognitives	38
5. Objectifs et hypothèses théoriques de l'étude	40
II- Méthodologie	42
1. Recrutement et population	42
2. Protocole expérimental	43
2.1 Questionnaire de recrutement et d'information démographique	45
2.1.1 But	45
2.1.2 Matériel	45
2.1.3 Procédure	46
2.2 Questionnaire d'auto-évaluation STAI état et trait – Forme Y	46

2.2.1	But	46
2.2.2	Matériel	46
2.2.3	Procédure	47
2.3	<i>Tâche de l'Alpha-Span</i>	47
2.3.1	But	47
2.3.2	Matériel	47
2.3.3	Procédure	48
2.4	<i>Tâche de biais attentionnels avec des stimulus menaçants</i>	49
2.4.1	But	49
2.4.2	Matériel	49
2.4.3	Procédure	50
2.5	<i>Questionnaire sur les changements perçus</i>	51
2.5.1	But	51
2.5.2	Matériel	51
2.5.3	Procédure	52
2.6	<i>Le traitement : Probiotiques vs. Placebo</i>	52
2.6.1	But	52
2.6.2	Matériel	52
2.6.3	Procédure	52
2.7	<i>Auto-prélèvement de selles</i>	52
2.7.1	But	52
2.7.2	Matériel et Analyse	53
2.7.3	Procédure	54
3.	Variables et Hypothèses opérationnalisées	54
3.1	<i>Hypothèse 1 : Effet de l'anxiété sur les capacités mnésiques</i>	54
3.2	<i>Hypothèse 2 : Impact de la prise de probiotiques sur l'anxiété</i>	54
3.3	<i>Hypothèse 3 : Impact de la prise de probiotiques sur les capacités mnésiques</i>	55
3.4	<i>Hypothèse 4 : Impact de la prise de probiotiques sur les biais attentionnels</i>	55

III- Résultats.....	56
1. Analyses descriptives	56
1.1 Questionnaire de recrutement et d'informations démographiques.....	56
1.2 Questionnaire auto-rapporté de la STAI trait et état	56
1.3 Tâches de l'Alpha-Span	58
1.4 Biais attentionnels dans la tâche de détection de points	59
1.5 Questionnaire de changement perçu	60
1.6 Analyse des prélèvements	61
2. Analyses exploratoires approfondies.....	62
2.1 Hypothèse 2 : L'influence de la prise de probiotiques sur l'anxiété	65
IV- Discussion et perspectives.....	67
1. Discussions des résultats.....	67
1.1 Hypothèse 1 : Effet de l'anxiété sur les capacités mnésiques.....	67
1.2 Hypothèse 2 : La prise de probiotiques sur l'anxiété	68
1.3 Hypothèse 3 : Impact de la prise de probiotiques sur les capacités mnésiques	70
1.4 Hypothèse 4 : Impact de la prise de probiotiques sur les biais attentionnels	70
2. Limites et apports de l'étude.....	71
3. Perspectives pour la recherche et la clinique.....	73
V- Bibliographie	76
VI- Annexes	112

I- Introduction

1.1 Au cœur du langage et de l'actualité

Depuis des siècles, à travers des métaphores largement répandues et toujours utilisées telles que : « ça me prend les tripes », « c'est viscéral » ou encore, « se faire de la bile », notre langage reflète l'importance centrale qu'a le système digestif dans la vie des êtres humains et plus spécifiquement dans leurs affects. Nous n'avons qu'à parcourir un dictionnaire tel que celui du centre national de ressources textuelles et lexicales (2021), pour voir émerger le lien entre le lexique des émotions et celui du système digestif. Par exemple, « les tripes » sont au sens propres synonyme des boyaux, mais elles représentent au sens figuré ce qu'il y a de plus profond et de plus authentique chez une personne. Il en va de même pour le terme « viscéral », qui renvoie au plus profond de l'être intime et inconscient. Enfin, « se faire de la bile » est une expression à rattacher à la théorie des humeurs d'Hippocrate, où la bile, en fonction de sa couleur, était associée aux caractères enclins à la colère et à l'anxiété (Thivel, 1997). De nos jours, cette expression exprime le fait de se faire du souci excessivement. D'ailleurs, l'acide biliaire commence à être considéré comme un potentiel agent étiologique de multiples conditions neuropsychiatriques (Butler et al., 2019a). Faire appel à notre sens commun peut suffire à nous rendre compte de l'impact qu'une situation stressante peut avoir sur le fonctionnement du système digestif. Rappelons-nous simplement des expériences personnelles en lien avec le terme « d'estomac noué » lors d'une prise de parole en public, d'un examen ou d'une prise de décision très importante, qui mènent à des situations d'inconfort intestinal. Or le lien étroit entre système intestinal et état psychique, présent dans le langage et dans nos perceptions courantes, dépasse le sens commun puisque des études établissent la présence d'une perturbation du transit intestinal chez des enfants et adolescents ayant vécu des événements de vie stressants (Dutton et al., 1985 ; Devanarayana et al., 2010).

Le lien entre intestin et état psychique, repérable dans notre langage, dans le sens commun et dans la médecine antique, est devenu récemment un sujet d'actualité. En effet, dès 1885, un médecin français, Charles Bouchard, postule que la décomposition chimique provenant de l'action bactérienne sur les aliments absorbés générerait des déchets toxiques pouvant causer une augmentation de la sensibilité à la maladie physique et mentale à travers le temps (Le Gendre, 1887). Cette théorie de « l'auto-intoxication » a été discréditée pour de multiples raisons et lui a valu de tomber dans l'oubli pendant une partie du 20^{ème} siècle (Ernst, 1997). Elle regagnera de l'intérêt notamment avec l'avancée de la recherche sur le lien

intestin-cerveau, probablement à la suite du changement de paradigme provenant d'une vision plus écologique et d'une meilleure compréhension des dangers de l'alimentation et du mode de vie modernes sur la santé (Mathias, 2018). En 1998, Michael Gershon, considéré comme le père de la neuro-gastro-entérologie, publie un ouvrage intitulé « le Deuxième Cerveau » qui révolutionne la compréhension des troubles nerveux, de l'estomac et de l'intestin (Gershon, 1998), montrant de nouveau l'importance du système digestif et de ses organes dans la santé physique et mentale. Aujourd'hui on observe une multiplication des émissions de télévision sur ce sujet, comme « Microbiote, fabuleux pouvoirs du ventre » sur RTS en 2019 ou « les microbes : un allié contre l'obésité » sur Télé-Québec en 2017 et bien d'autres encore. On assiste aussi à l'émergence d'une multitude d'ouvrages littéraires : « Le charme discret de l'intestin : tout sur un organe mal aimé » de Giulia Enders (2014), en est un exemple très connu. Cette vulgarisation scientifique permet d'ouvrir les yeux du public et des praticiens en ce qui concerne l'importance de notre système digestif et de ses « habitants » sur notre santé physique, mentale ainsi que sur le rôle qu'opère le fonctionnement sociétal sur notre santé.

Pourquoi le système intestinal est-il un élément central dans notre langage et qu'il le devient même dans l'actualité médiatique et dans le monde de la recherche ? Cette introduction tentera de l'expliquer par une revue non exhaustive de littérature : de nombreuses recherches en biologie, en anthropologie, en médecine, en neuroscience et en psychologie mettent en avant l'impact des habitants de notre système digestif sur notre physiologie et sur leur rôle dans différents troubles physiques et mentaux.

1.2 Passage par l'évolution de la société et de celle des microbes

Pour mieux comprendre la place centrale de l'intestin chez les êtres humains, procérons à un retour aux racines de l'encéphalisation. La découverte du contrôle du feu a donné lieu à l'introduction d'un régime alimentaire d'une haute qualité nutritive, permettant une réduction du coût énergétique pour le système gastro-intestinal. Ce dernier, ayant besoin de moins d'énergie lors de la digestion, a pu, sans augmenter de taille, procurer un aussi bon apport énergétique au cerveau, lui donnant ainsi la capacité de se développer davantage (Aiello & Wheeler, 1995). De plus, certains gènes régulant le développement cérébral sont similaires à ceux qui régulent le développement de notre intestin (Allman et al., 1999). Notons tout de même que d'autres éléments ont facilité l'apport énergétique constant et donc l'encéphalisation, comme par exemple, l'optimisation du mode de locomotion, la prise de

repas en commun et l'accumulation de provisions (Navarrete, 2012). Il semble judicieux de mettre les choses en perspective, car un seul élément est rarement la source d'un effet. En général, il s'agit de multiples influences entre différents éléments, surtout dans le cas du fonctionnement humain. C'est sur ce principe que ce travail est construit.

Actuellement, le système d'agriculture conventionnelle et l'industrialisation de l'alimentation entraînent une diminution de la qualité des nutriments auxquels l'homme a accès. L'activité humaine moderne, en réduisant la qualité des sols, en augmentant l'utilisation de produits chimiques, impacte la diversité de l'environnement externe. Il s'avère que cette modification de la diversité de l'écosystème externe entraîne des modifications de la diversité bactériologique au sein même de l'organisme de l'homme. Cela n'a d'ailleurs pas lieu uniquement chez l'humain : en effet, les animaux et les plantes subissent aussi ces modifications (Flandroy et al., 2018). Chaque être vivant est colonisé par des communautés écologiques de micro-organismes que l'on nomme le microbiote. La composition de celui-ci varie selon les individus ; par exemple, si son hôte vit dans un environnement naturel ou urbanisé, la composition du microbiote sera plus ou moins diversifiée (Rook, 2013). De plus, être en contact avec un environnement construit implique de vivre majoritairement en intérieur, ce qui impacte la diversité du microbiote humain et augmente le risque de maladie physique et psychique (Hoisington et al., 2015). Le microbiote change également en fonction du type de nutriments auquel il est exposé. Par exemple, si l'on consomme de la nourriture transformée, contenant une basse qualité de nutriments, certaines bactéries favorisant l'obésité vont se développer, jusqu'à devenir surnuméraires (Mason, 2017 ; Davis, 2016).

L'être humain se trouve être lui-même un écosystème, puisque les cellules humaines cohabitent en symbiose avec de multiples microbes dans le même biotope, à savoir, le corps. L'humain est lui-même compris au sein d'un écosystème encore plus grand. Durant ces dernières décennies, l'étude de cette symbiose a permis une nouvelle compréhension des mécanismes complexes, multifactoriels, impactant les processus physiologiques et pathologiques. Des réseaux de communication *in vivo* sous-tendent ces « sociétés microbiennes » hautement structurées et ils impactent leur hôte (Kundu et al., 2017). Il existe plusieurs niches de microbiotes dans le corps humain : le microbiote cutané, vaginal, pulmonaire, oto-rhino-laryngologique, urinaire, et intestinal (Warner, 2019 ; D. Goyal et al., 2021 ; Butler et al., 2019b). Ces différentes niches microbiennes de l'humain jouent un rôle important sur la santé. Ici, c'est au microbiote intestinal que nous allons nous intéresser, parce qu'il est le plus riche du corps humain, au cœur d'une zone importante de sécrétions

hormonales, nerveuses, et parce qu'il semble jouer un rôle important dans la santé mentale (Mayer, 2011).

2. Le microbiote intestinal

Le terme *microbiote* fait référence à la communauté de micro-organismes, tels que les bactéries, les archées, les fungi, les protozoaires et les virus présents dans un écosystème (Valdes et al., 2018). Le nombre de cellules microbiennes présentes dans le corps humain est estimé dépasser le nombre de cellules humaines d'un ratio de dix pour une. De plus, le répertoire génétique du microbiome humain, à savoir, le génome collectif des micro-organismes présents dans le corps humain, est 100 fois plus grand que celui de l'homme, ce qui revient à produire un nombre de gènes supérieur à ceux de son hôte (Fujimura et al., 2010). Il s'ensuit que le microbiote prend en charge un plus grand nombre de fonctions métaboliques que le corps humain en est capable, ce qui, en conséquence, influence le phénotype et la santé de son hôte (Bull & Plummer, 2014). La majeure partie du microbiote chez l'adulte est située dans le système gastro-intestinal : il y aurait environ 100 trillions de micro-organismes. La majorité sont des bactéries et c'est sur celles-ci que la littérature se penche plus particulièrement. Deux branches principales, *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, branches elles-mêmes décomposées en sous-branches, représenteraient 90% du microbiote intestinal (Rinninella et al., 2019).

Pour appréhender l'importance du microbiote intestinal dans le fonctionnement humain, il faut comprendre *la vie en symbiose* entre l'humain et les micro-organismes qui le colonisent. En effet, le microbiote et l'organisme humain établissent une relation mutuellement bénéfique où le corps humain accepte le microbiote, tout en conservant sa capacité à exercer une réponse pro-inflammatoire contre des agents pathogènes envahissants (Malard et al., 2020). Les fondements de la vie symbiotique entre l'hôte et le microbiote intestinal reposent sur la capacité de ce dernier à nous procurer de l'énergie (Martin et al., 2020). D'autre part, certains de ces micro-organismes contenus dans l'intestin encodent des protéines impliquées dans des fonctions importantes pour l'organisme, telles que des enzymes nécessaires pour l'hydrolyse de composants alimentaires comme les carbohydrates, autrement non digestibles (D'Argenio & Salvatore, 2015). De plus, un engouement dans ce domaine a eu lieu en réponse à la découverte du fait que le microbiote intestinal est en contact avec le groupe le plus grand de cellules immunitaires ainsi que le deuxième groupe le plus important de cellules neuronales du corps, après le cerveau. Ces nombreuses recherches

montrent que le microbiote joue un rôle dans l'état de santé de l'hôte par son impact sur notre physiologie (Doré & Corthier, 2010 ; Fujimura et al., 2010 ; D'Argenio & Salvatore, 2015 ; Valdes et al., 2018 ; Malard et al., 2020). Rappelons que le système gastro-intestinal présente une particularité parmi les organes périphériques, il est le seul à posséder son propre système nerveux, indépendant du système nerveux central : le système nerveux entérique (Konturek et al, 2004 ; Furness, 2012). Il apparaît que le microbiote intestinal est important dans le fonctionnement et l'anatomie de ce système (Heiss & Olofsson, 2019). Dans cette condition de vie symbiotique, toute perturbation de l'homéostasie du microbiote intestinal, altérant sa composition et sa fonction, va donc impacter la vie en symbiose, pouvant aller jusqu'à compromettre l'homéostasie de l'organisme qui l'abrite. Un niveau de stress élevé pourrait perturber l'équilibre de cet écosystème et entraîner une perturbation irréversible (Doré & Corthier, 2010).

La colonisation de notre intestin par les micro-organismes se fait progressivement : toute perturbation pendant la période critique des trois premières années de la vie pourra entraîner le développement de maladies physiques et mentales (Osadchiy et al., 2019). Actuellement, il y a une controverse concernant l'origine de la colonisation microbienne, à savoir, si celle-ci a lieu *in utero* ou seulement à partir de la naissance. Des arguments en faveur d'une colonisation *in utero* rapportent que les conditions de santé psychologique, physiologique et l'environnement maternel vont être transmis via le cordon ombilical et modifier directement la composition microbienne du fœtus (Borre et al., 2014). Les hypothèses selon lesquelles l'environnement *in utero* serait stérile reposent sur l'observation qu'une naissance par césarienne réduit la composition du microbiote intestinal et son développement précoce, fait épidémiologiquement relié à l'augmentation du risque de développement de maladies chroniques ultérieures (Perez-Muñoz et al., 2017). En effet, lorsque la naissance a lieu par césarienne, la colonisation bactérienne de l'intestin est amoindrie et on observe une augmentation des espèces bactériennes identiques à celles de la peau, telles que *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ou encore *Propionibacterium* (Dunn et al., 2017). Tandis que lors d'une naissance par voie basse, l'enfant entre en contact avec les micro-organismes vaginaux de la mère. De là découle la colonisation de l'intestin par des micro-organismes qui sont identiques à ceux présents dans le vagin, tels que *Lactobacillus* et *Prevotella*. Dans un deuxième temps, la manière dont le nourrisson est alimenté contribue également au développement de la diversité des bactéries intestinales. Lors de l'allaitement maternel, on observe une prolifération des bactéries *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*,

Staphylococcus et *Enterococcus*. Lorsque les nourrissons reçoivent du lait de synthèse, on observe une diminution de la diversité bactérienne, avec augmentation de certaines espèces pouvant entraîner une altération des fonctions vitales (Matamoros et al., 2013). Des traitements médicamenteux tels que les antibiotiques vont également provoquer un appauvrissement de la population de micro-organismes dans l'intestin (Nogacka et al., 2018). La prise d'antibiotiques, fréquente chez des enfants de moins de deux ans, contribue d'ailleurs à augmenter leur risque d'obésité en détruisant leur microbiote intestinal (Scott et al., 2016). Cette diminution de diversité ne fait que s'accroître si elle est cumulée avec un régime alimentaire de faible qualité nutritive, caractérisant, selon Hills et collaborateurs (2019) le régime alimentaire occidental qui contient beaucoup de carbohydrates et peu de fibre. En conclusion, on observe que la richesse du microbiote dépend de plusieurs facteurs tels que le type de naissance, la nutrition pendant la prime enfance et la qualité de l'alimentation dans les années qui suivent ainsi que de la prise d'antibiotiques. De plus, la littérature montre aussi que la perte de diversité dans le microbiote intestinal paraît influencer l'apparition de maladies chroniques, notamment en lien avec l'inflammation (Von Hertzen, 2011).

Si notre microbiote intestinal est capable d'influencer notre organisme, il semblerait également qu'il influence nos comportements, notamment la consommation alimentaire. En effet, certaines bactéries pourraient générer des envies irrésistibles envers certains types d'aliments pour lesquels elles sont spécialisées ou qui éliminent leurs compétiteurs, induisant un état de dysphorie jusqu'à ce qu'on ait consommé la nourriture qui augmente leur survie (Glenny, et al., 2017 ; Alcock, et al., 2014). Dans ce sens, une étude rapporte qu'un micro-organisme tel que le sporozoaire *Toxoplasma gondii* est capable de modifier le comportement du rat, l'amenant à être sexuellement attiré par les chats (House et al., 2011). Il s'avère que ce comportement est bénéfique pour ce micro-organisme puisqu'il ne peut atteindre un développement complet que chez un félidé (par exemple, le chat). Chez l'humain, un tel parasite entraîne également des modifications comportementales, notamment au niveau de la personnalité ainsi que sur les compétences motrices qui se trouvent amoindries. Il est peu probable que ces effets comportementaux résultent de principes évolutifs, car il est rare que des humains soit mangés par des chats. Il est plus cohérent d'en déduire que cela relève des effets neuropathologiques et neuro-immunitaires de ce parasite (Flegr, 2007).

Très récemment, une étude a montré que le régime alimentaire de type occidental ainsi que le manque d'activité physique chez de jeunes souris ont des effets à long terme,

réduisant la composition de leur microbiote intestinal une fois adulte (McNamara et al., 2021). Les études montrant qu'une réduction de la diversité du microbiote intestinal pourrait avoir un impact sur la santé physique et mentale mettent en exergue l'importance de l'éducation concernant la qualité des nutriments que l'on ingère et la nécessité de l'accès à cette qualité pour toutes et tous, afin d'améliorer le système de santé global (Valdes et al., 2018). En effet, un régime alimentaire riche en nutriments et pauvre en apport énergétique paraît être un outil clé dans la prévention de certaines maladies et le maintien d'une santé optimale (Chen et al., 2018).

Finalement, le microbiote intestinal tend à être stable chez les adultes sains, même s'il est influencé tout au long de notre vie par de nombreux éléments tels que le régime alimentaire, le voyage, l'activité physique et le cycle hormonal, notre culture, notre localisation géographique et même notre âge (Rinninella et al., 2019 ; D'Argenio & Salvatore, 2015 ; Matamoros, et al., 2013 ; Hills et al., 2019). En effet, avec l'âge, le microbiote perd en diversité et la présence d'agents pathogènes augmente, ce qui peut être mis en lien avec l'apparition de maladies neurodégénératives ou neuropsychiatriques (D. Goyal et al., 2021). De multiples études faites sur des sujets adultes atteints de maladies physiques, neurodégénératives et de troubles neuropsychiatriques sont associées à la présence d'une perturbation du microbiote intestinal (Bull & Plummer, 2014 ; Kim & Shin, 2018 ; Warner, 2019). Plus spécifiquement un déséquilibre dans la population du microbiote intestinal est corrélé avec divers troubles : le syndrome de l'intestin irrité, les allergies, l'obésité, l'autisme, la dépression ainsi que la maladie d'Alzheimer (Butler et al., 2019b).

Des chercheurs tentent de définir ce qu'est un microbiote intestinal humain dans un état supposé normal qu'ils appellent *normobiose*. Cet état se distingue de la dysbiose qui est la déviation par rapport à cette norme. Un lien de cause à effet est établi entre la dysbiose et la diminution de la diversité bactérienne (Doré & Corthier, 2010). Régulièrement, les études expérimentales sur l'humain postulent que c'est la diversité réduite du microbiote qui est liée à la maladie. Cela est questionnable puisque certaines maladies sont associées à une diversité augmentée. Une méta-analyse de Duvallet et collaborateurs (2017) offre une vision nuancée de la dysbiose et décrit différents types d'altérations selon la maladie. Ajoutons que la direction du lien entre le déséquilibre du microbiote et la maladie n'est toujours pas clairement établie. Est-ce la dysbiose du microbiote qui entraîne une maladie physique ou mentale, ou bien la relation de cause à effet est-elle inverse ? Cette question de la cause ou de l'effet reste encore à éclaircir. Nous allons voir comment ces changements peuvent contribuer

aux maladies mentales en étudiant plus précisément comment le cerveau impacte notre microbiote intestinal et réciproquement.

2.1 Communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le cerveau

Dès le XIXème siècle, dans le milieu médical, le lien entre intestin et émotion est établi avec l'estomac vu comme médiateur principal ; ce lien s'inscrit dans une perspective holistique (Mathias, 2018). Brower, en 1912, publie un article liant l'auto-intoxication à la mélancolie (Nous définirons plus tard ce qu'on entendait par ce terme à l'époque). Dans cet article, il suggère qu'un manque d'acide dans l'estomac pourrait promouvoir une augmentation de la croissance de microbes intestinaux et avoir pour conséquence une augmentation de produits toxiques. Il est alors convaincu que l'augmentation de la mélancolie en milieu urbain dans les sociétés occidentales est dérivée de la civilisation, notamment par les changements d'habitudes alimentaires et les toxines provenant du tractus gastro-intestinal (Bested et al., 2013). En revanche, durant le XXème siècle, la controverse de la théorie de l'auto-intoxication et les conflits entre praticiens mènent à un certain réductionnisme selon lequel ce serait le cerveau qui provoque les maux d'intestin (Miller, 2018). En somme, nous assistons à une oscillation, au gré des modes de pensée de la médecine, entre démarche holistique et démarche réductionniste.

A la fin du XXème siècle, le docteur Gershon et ses collaborateurs découvrent que la concentration de sérotonine est plus importante dans le système nerveux entérique que dans le système nerveux central et qu'elle se diffuse via les vaisseaux sanguins dans tout le corps (Gershon & Tack, 2007). Cette découverte enclenche un nouveau changement de paradigme vers une vision plus holistique du fonctionnement humain. En parallèle, une meilleure compréhension de l'axe intestin-cerveau, montrant que celui-ci est composé de multiples systèmes qui transportent les messages biochimiques entre les deux entités, vient appuyer ce changement d'optique (Konturek et al, 2004). Cette compréhension se trouve renforcée par la découverte du microbiote intestinal et de son rôle dans la communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau (Zyoud et al, 2019 ; Galland, 2014 ; Butler et al., 2019a). La communication entre le microbiote intestinal et le cerveau s'effectuerait à travers diverses voies, à la fois efférentes et afférentes. Cet axe de communication est appelé *Microbiota-Brain-Gut Axis* (MBGA) dans la littérature scientifique.

Gardons en tête, tout au long de ce travail, que la majorité des recherches sur la causalité et les mécanismes sous-jacents sont spéculatives (Shanahan & Quigley, 2014 ;

Hanage, 2014). En effet, la plupart des études, qui représentent le « gold standard » pour établir des liens de causalité entre fonctionnement cérébral ou comportemental et le microbiote, sont effectuées sur des souris *Germ-Free*, c'est-à-dire exemptes de micro-organismes dans et sur leur corps ; leurs conditions de vie sont très éloignées de celles des humains sur lesquels on essaie de transposer ces découvertes (Hooks et al., 2018). De plus, la majorité des méthodologies reposent sur de simples corrélations. Afin de rendre compte de la complexité des interactions au sein du MGBA, d'identifier les espèces qui contribuent à ces interactions et les voies de communication, il paraît nécessaire de passer à des méthodes d'analyses multiples comparatives (Weiss et al., 2016). Une difficulté supplémentaire est que la haute variabilité interindividuelle du microbiote intestinal complique la distinction de groupes de patients spécifiques en fonction de leur pathologie ainsi que la découverte de l'espèce associée à ces pathologies (Falony et al., 2016). Depuis les années 2000, des techniques d'analyses du microbiote telles que la métagénomique (l'étude des génomes des populations bactérienne d'un milieu donné) et la métabolomique (l'étude des métabolites présents dans un organisme) ont été développées. Ces techniques ont permis d'identifier les différents micro-organismes présents dans les échantillons, leur abondance relative ainsi que les enzymes et métabolites qu'ils sécrètent (Knight et al., 2018). Ces méthodes puissantes sont devenues un outil indispensable pour permettre de révéler des liens de cause à effet dans la communication bidirectionnelle parmi les multiples voies critiques dans l'homéostasie intestinale et la santé de l'humain (Lepage et al., 2013). Dans certaines études, des analyses plus sophistiquées ont déjà lieu, par exemple, l'analyse du réseau de corrélation des métabolites microbiens permettant de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents (Bajaj et al., 2013). Les méthodologies et les interprétations de certaines études méritent encore consolidation et approfondissement. Pour cela, nous nous concentrerons, autant que possible, sur des études interventionnelles chez l'humain, avec l'utilisation de pré et probiotiques, du transfert de selles ainsi que de la prise d'antibiotiques. Ces études rapportent principalement des associations et non des liens de cause à effet, mais permettent de mettre en lumière leurs implications dans le développement et le fonctionnement du cerveau ainsi que dans le comportement humain.

Pour simplifier la compréhension de cette communication bidirectionnelle, nous allons décrire des mécanismes circulaires de façon linéaire en expliquant d'abord l'influence du cerveau sur le microbiote intestinal puis la relation d'influence inverse.

2.1.1 Signaux efférents : du cerveau jusqu'au microbiote intestinal.

Durant la première moitié du XXème siècle, les importantes douleurs au ventre dont souffraient certains patients sans que celles-ci soient explicables par des causes organiques tels que les ulcères étaient interprétées comme résultant d'un stress trop important qui atteignait leur système digestif (Jørgensen et al., 1996). Quelques années plus tard, la découverte de la bactérie *Helicobacter pylori* surnuméraire dans l'estomac des personnes ayant un ulcère a provoqué un changement dans la perception de la cause de ce trouble. L'estomac est alors devenu le responsable jusqu'à ce que l'on se rende compte que les causes organiques n'étaient pas systématiquement présentes quand un ulcère était détecté (Jones, 2006). Actuellement, la littérature montre une association entre les troubles mentaux, notamment le stress, et la présence d'ulcère peptidique. En revanche, beaucoup de facteurs entrent en compte dans l'apparition de ces ulcères, comme le mode de vie, la santé mentale, la présence de cette bactérie et la prise de médicament (Lee et al., 2017). L'ulcère, avec la multiplicité de ses facteurs, constitue donc un exemple supplémentaire de la complexité à établir un lien de causalité linéaire lorsqu'on s'intéresse au fonctionnement humain. Il n'en reste pas moins que le cerveau semble jouer un rôle spécifique sur le fonctionnement digestif, rôle que nous allons essayer d'expliquer plus précisément par son influence sur le microbiote intestinal par l'intermédiaire de diverses voies de communication qui sont bidirectionnelles. Nous développerons en premier lieu la direction cerveau vers microbiote.

Tout d'abord, le début de la vie représente une période critique pour le développement du système nerveux central ainsi que pour celui du microbiote intestinal. Le développement de ces deux organes a lieu en parallèle et lors de la période prénatale. L'environnement psychologique et social dans lequel se trouve la mère a un impact direct sur le développement de ces organes chez le fœtus (Zijlmans et al., 2015). De nombreuses études précliniques sur l'effet du stress ont pu mettre en lumière l'impact du cerveau par sa réponse au stress sur la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal potentialisant l'augmentation de l'inflammation (Gareau et al., 2007 ; Galley et al., 2014 ; Molina-Torres et al., 2019). L'effet du stress sur la diversité du microbiote est postulé comme étant le même chez l'humain, il manque tout de même des études cliniques pour mieux comprendre les mécanismes (Wiley et al., 2017).

Le cerveau paraît exercer une influence sur le microbiote intestinal grâce à sa sécrétion neuronale qui entraîne des cascades de réactions hormonales et immunitaires

(Carabotti et al., 2015). En effet, on observe la présence de récepteurs des neurotransmetteurs directement sur les bactéries. Ces récepteurs influencerait le fonctionnement des composantes du microbiote intestinal et pourrait augmenter la prédisposition à l'inflammation et aux infections (Hughes et al., 2008). Le stress prénatal provoque des changements dans le fonctionnement cérébral, notamment dans l'activation de l'axe hypothalamo-pituitaire-adréナlien. Il s'avère avoir également des effets à long terme sur le type de colonisation du microbiote intestinal (Golubeva et al., 2015). En effet, chez les enfants de mères ayant vécu un stress cumulatif durant la grossesse, on trouve un plus haut taux du groupe de *protéobactéries* contenant plus de pathogènes et un plus bas taux de *bactéries lactiques* et *bifidobactéries*, ce qui a pour effet d'augmenter le niveau d'inflammation (Zijlmans et al., 2015).

Lors d'études précliniques, des expositions à des éléments stressants environnementaux, physiques ou psychologiques ont été prouvées comme altérant de façon durable la composition, le fonctionnement et l'activité métabolique du microbiote intestinal, notamment en raison de la sécrétion de médiateurs endocriniens qui interagissent avec les récepteurs microbiens, comme les catécholamines qui voient leurs concentrations influencées par des évènements stressants (Karl et al., 2018). Des auteurs montrent une association entre un stress aigu vécu en laboratoire, le type d'espèces bactériennes présentes dans l'intestin, la réponse inflammatoire et le taux de cortisol chez des femmes enceintes (Hantsoo et al., 2019). Une étude chez les souris rapporte que l'accumulation d'évènements aversifs vécus *in utero* et durant l'enfance, connus pour augmenter la probabilité de développer des maladies psychiatriques, impactent la composition du microbiote intestinal, et ceci de manière différente selon le sexe (Rincel et al., 2019). Aussi, un changement de comportement pourrait également induire un changement dans la composition du microbiote intestinal (Rogers et al., 2016).

Le système nerveux central, par l'intermédiaire du *système nerveux autonome*, induit un changement dans la physiologie de l'intestin, en régulant, entre autres, son temps de transit, ses sécrétions et sa perméabilité. La littérature montre que ces modifications affectent la composition et le fonctionnement des micro-organismes vivant dans l'intestin (Osadchiy et al., 2019 ; Martin et al., 2018). Le système nerveux central produit des hormones et des neurotransmetteurs, transmis au nerf vague qui module les sécrétions gastriques, la motilité intestinale ainsi que le réflexe anti-inflammatoire (Liu et al., 2021). Le nerf vague est le nerf le plus important du système parasympathique, jouant un rôle clé dans notre fonctionnement

cognitif et émotionnel (Underwood., 2021). Il serait un messager important dans le ralentissement de la réponse du système sympathique au stress et jouerait un rôle dans de multiples maladies psychiatriques (McIntyre et al., 2018).

Le système nerveux central influencerait également le microbiote par son effet sur le *système immunitaire*. Des chercheurs ont démontré que l'utilisation d'antipsychotiques module l'environnement inflammatoire et l'ont mis en lien avec un changement dans la composition du microbiote intestinal (Skonieczna-Żydecka et al., 2019). Il s'avère que l'efficacité des traitements psychiatriques est très variable entre les individus, et qu'elle évolue également chez un même individu, ce qu'un autre chercheur met en lien avec la fluctuation du microbiote intestinal (Seeman, 2021). La prise d'antipsychotiques de deuxième génération chez des enfants et des adolescents souffrant de troubles mentaux mène fréquemment à une prise de poids qui résulterait de l'altération du microbiote intestinal. Les mécanismes sous-jacents doivent encore être étudiés plus précisément. Est-ce le blocage de récepteurs qui manipule les régulateurs de la satiété et, par suite, augmente l'appétit pour finalement impacter la composition du microbiote ? Ou bien est-ce que ces antipsychotiques influencent directement l'inhibition de la croissance de certains types de bactéries ? La question reste ouverte (Bretler et al., 2019). Par cet exemple on s'aperçoit que la communication entre le cerveau et le microbiote intestinal ne semble pas être à sens unique. C'est ce que nous allons tenter d'expliquer dans la partie suivante en montrant les signaux afférents provenant du microbiote intestinal en direction du cerveau.

2.1.2 Signaux afférents : du microbiote intestinal jusqu'au cerveau.

Le microbiote intestinal exercerait également une influence sur le développement et le fonctionnement cérébral (Butler et al., 2019a). Le développement du cerveau se fait sous contrôle génétique et également grâce à des indices provenant de l'interaction avec l'environnement extérieur (Vidal, 2012). Il apparaît que notre système gastro-intestinal est la plus grande porte vers l'univers moléculaire externe. La contribution du microbiote intestinal dans le développement cérébral ainsi que dans le comportement humain est un domaine complexe, ceux-ci étant par ailleurs influencés par une pluralité d'autres facteurs comme la génétique, l'épigénétique et l'environnement (Warner, 2019). Dans de nombreuses études basées sur les modèles animaux, le développement du système nerveux central dépendrait d'évènements clés, pré- et postnataux, qui intègrent des signaux environnementaux comme les signaux moléculaires provenant du microbiote intestinal (Kim & Shin 2018). En effet,

Sharon et collaborateur (2016), dans leur revue de littérature, montrent le rôle que le microbiote joue dans la formation de la barrière hématoencéphalique, la myélinisation, la neurogenèse ainsi que dans la maturation des microglies et de multiples aspects du comportement animal. Nous allons tenter de présenter les différentes voies et systèmes qu'emprunte le microbiote intestinal afin d'influencer à son tour le cerveau.

Le système nerveux central serait une des voies d'influence du microbiote intestinal vers le cerveau. En effet, les bactéries présentes dans notre intestin sont capables de synthétiser directement des neurotransmetteurs identiques à ceux du cerveau tels que la dopamine, la norépinephrine, la sérotonine ou l'acide gamma-aminobutyrique (Strandwitz, 2018). Elles sont également capables de contrôler la production de neurotransmetteurs par l'hôte (Bonaz et al., 2018). Une revue de littérature de Gao et collaborateurs (2020) détaille le rôle potentiel du microbiote dans le métabolisme du tryptophane, qui est le seul précurseur pour la biosynthèse de transmetteurs neuroendocriniens comme la sérotonine. Nous pouvons mettre en parallèle la présence d'une dérégulation des voies de la sérotonine et de l'acide kynurénique dans divers troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer qui permet de faire un lien entre le microbiote intestinal et son rôle dans le fonctionnement de notre système nerveux (Sochocka et al., 2019). Cette voie nerveuse a pour cœur le système nerveux entérique relié au microbiote intestinal grâce à son étroite connexion avec le nerf vague (Underwood., 2021). Les neurones afférents du nerf vague seraient les cibles par lesquelles les bactéries neuro-actives transmettraient leurs messages microbiens au cerveau (Bercik et al., 2011). Des récepteurs présents sur les fibres vagales afférentes pourraient détecter des substances bactériennes comme les lipopolysaccharides, activer les fibres afférentes du nerf vague et ainsi transmettre l'information au cerveau (Bonaz et al., 2018). Le nerf vague, en répondant aux signaux microbiens et en transportant des microvésicules bactériennes jusqu'au cerveau, paraît être un des éléments centraux dans cette communication bidirectionnelle (Liu et al., 2021). C'est grâce à des études sur l'animal, en pratiquant la vagotomie, c'est-à-dire la section du nerf vague, que de nombreux chercheurs ont pu mettre à jour son rôle dans la transmission d'information bidirectionnelle entre le cerveau et les micro-organismes peuplant l'intestin (Bonaz et al., 2017). Une autre étude montre que la transplantation fécale de souris stressées à des souris non stressées leur fait développer un comportement similaire à leurs donneuses et induit un changement dans les substances neuro-actives, effet qui n'est de nouveau pas retrouvé après une vagotomie (Marcondes Ávila, 2020). La vagotomie a aussi été utilisée pour montrer que certaines maladies

neurodégénératives pourraient trouver leur origine dans l'intestin et se propager dans le cerveau par le nerf vague (Liu et al., 2021). En effet, l'utilisation de la vagotomie chez l'humain a permis de réduire les risques de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, jusqu'à 20 ans après la procédure (Svensson et al., 2015).

Le microbiote intestinal aurait également un impact conséquent sur notre *système métabolique*, produisant lui-même des molécules chimiques comme l'acide biliaire secondaire, le tryptophane et les acides gras à chaîne courte (Wikoff et al., 2009 ; Yano et al., 2015). Ces molécules produites par le microbiote nous permettent d'accumuler les calories nécessaires au développement cérébral (M. S. Goyal et al., 2015). Les acides gras à chaîne courte, neuroendocrines, produites par la fermentation de protéines et de carbohydrates par les bactéries, seraient les plus importantes : elles réguleraient la neuroplasticité, le fonctionnement épigénétique, l'expression génétique, le développement et le fonctionnement des microglies ainsi que l'énergie homéostatique, par l'intermédiaire des hormones intestinales (Erny et al., 2015 ; G.T. Macfarlane & S. Macfarlane, 2012 ; Morais et al., 2021). Il y aurait un microbiome de base qui régulerait la production de métabolites spécifiques et influencerait le métabolisme de l'organisme à différents niveaux (de Clercq et al., 2017).

Une autre voie d'influence du microbiote intestinal sur le cerveau passerait par le système endocrinien. Les cellules entéro-endocrines (CEE) du système gastro-intestinal stimulées par le nerf vague secrètent des hormones qui exercent une communication avec les résidents du microbiote intestinal (Maiuolo et al., 2021). Les CEE voient leur production d'hormones et des peptides stimulées par les bactéries du système gastro-intestinal (Sun et al., 2020). Par exemple, le microbiote intestinal et ses métabolites, interagissant directement avec les cellules entéro-endocrines, module les signaux de satiété et les comportements alimentaires (Osadchiy et al., 2018). Certaines bactéries sont également capables de produire ou métaboliser des hormones : par exemple, la dopamine serait produite directement par certaines bactéries telles que les *Bacillus* (Neuman et al., 2015). L'endocrinologie microbienne s'est développée pour permettre de mieux comprendre le rôle du microbiote sur le fonctionnement cérébral et le comportement de l'hôte, ainsi que la capacité de l'hôte à manipuler le microbiote par le biais des hormones.

Cussotto et al. (2018), dans leur revue de littérature, proposent une intégration des systèmes nerveux et endocriniens, au vu de leurs étroites connexions et de leurs responsabilités partagées dans le fonctionnement de diverses voies physiologiques. Ils

mettent en lien certains comportements alimentaires, de stress ou encore sociaux avec la modification du microbiote intestinal et de certaines voies neuroendocriniennes. Des études précliniques montrent que la modification du microbiote intestinal chez des rats par une transplantation fécale conduit à l'altération des hormones gastro-intestinales et, par conséquent, du métabolisme et du comportement de l'hôte (de Clercq et al., 2017). En ce qui concerne l'humain, Hume et collaborateurs (2017) donnent des prébiotiques durant 16 semaines à des enfants en surpoids ou atteints d'obésité. A l'issue de l'expérience le niveau de l'hormone intestinale Ghréline à jeun a augmenté et des tests comportementaux révèlent une plus faible consommation d'aliments et un plus grand sentiment de satiété. De récentes preuves suggèrent que le sexe biologique peut également influencer la complexité et la diversité du microbiote intestinal, et réciproquement, le microbiote intestinal pourrait influencer la régulation des hormones sexuelles (Jaggar et al., 2020). L'activation de l'axe Hypothalamo-pituitaire-adrénalien, considéré comme la principale voie de transmission neuroendocrinienne, paraît également être modulée par la composition du microbiote intestinal (Sudo et al., 2004). Pour éviter les redondances, nous présenterons cet impact de façon plus détaillée dans la partie qui établit le lien entre l'anxiété et le microbiote intestinal (Partie 2.2.2, l'influence du microbiote intestinal sur l'anxiété).

Le système immunitaire serait une voie très importante dans la communication du microbiote intestinal vers le cerveau. Le microbiote jouerait un rôle clé dans le développement et le fonctionnement de l'immunité innée, notamment à travers son influence sur la perméabilité des barrières intestinale et hématoencéphalique. Une étude sur les souris Germ-Free permet de mettre en évidence le rôle du microbiote intestinal et de ses métabolites dans la formation de la barrière hématoencéphalique. En effet, Braniste et collaborateurs (2014), ont montré que la perméabilité de cette barrière est plus importante chez des souris Germ-Free que chez les souris non Germ-Free. Cette barrière régit les allers et retours d'une multitude de cellules immunitaires, de macromolécules et de métabolites dans le cerveau. Le microbiote favoriserait donc cette barrière contre les pathogènes. Chez des souris sans microbiote intestinal, on observe ainsi un déficit significatif de l'immunité (Gensollen et al., 2016). Un autre exemple nous vient de souris exposées à des situations de stress : dans ces conditions, certaines bactéries traversent la barrière épithéliale intestinale et entraînent une activation immunitaire et de l'axe HPA (Maes et al., 2008). Un dérèglement dans la composition du microbiote intestinal altère l'état d'activation du système immunitaire intestinal et de l'ensemble de l'organisme (Fung, 2020).

Le microbiote intestinal jouerait également un rôle dans le développement et la maturation de l'immunité adaptative ainsi que dans la réponse immunitaire, notamment dans la libération de cytokines anti et pro-inflammatoire, dans laquelle le nerf vague jouerait un rôle de transmetteur (Lee & Mazmanian., 2010 ; Bonaz et al., 2017). Le microbiote intestinal se trouve impliqué dans de nombreuses maladies de la société moderne comme le syndrome de l'intestin irrité, des troubles neurodégénératifs ou métaboliques ainsi que les allergies (Doré & Corthier, 2010). Dans le cas d'inflammations intestinales chroniques, comme le trouble des intestins irrités, le microbiote intestinal est un potentiel déclencheur de l'inflammation intestinale pathologique, notamment à la suite de la modification des mécanismes physiques et immunitaires qui maintiennent la séparation entre les microbes et le système immunitaire de l'hôte (Ananthakrishnan et al., 2018). De surcroît, des données épidémiologiques ont relié ce type de troubles inflammatoires avec maints troubles neuropsychiatriques et neurodégénératifs (Villumsen et al., 2019). L'étude de Sampson et collaborateurs (2016) permet de démontrer l'importance du microbiote intestinal dans l'apparition de maladies neuro-inflammatoires en transférant le microbiote intestinal d'humains atteints de la maladie de Parkinson chez des souris sans microbiote. Ces chercheurs observent l'apparition de symptômes similaires à ceux de cette maladie chez ces souris. Labus et collaborateurs (2017) observent, chez des patients ayant le syndrome de l'intestin irrité, cumulé à une histoire de trauma précoce, une composition du microbiote altérée, par rapport à celui de sujets sains. Ils identifient une différence dans le volume de certaines régions cérébrales entre le groupe dysbiotique et le groupe eubiotique.

La contribution du microbiote intestinal au fonctionnement métabolique, aux systèmes nerveux et endocrinien, ainsi qu'à la maturation et au fonctionnement du système immunitaire de l'être humain est largement démontrée dans de multiples méta-analyses (Bull & Plummer 2014 ; Doré & Corthier, 2010). La majorité des mécanismes expliquant le rôle du microbiote intestinal sur les diverses voies de communication de l'axe intestin-cerveau (cf. *Figure 1*) restent encore à éclaircir, et les recherches sont souvent basées sur des modèles animaux et des études corrélationnelles. De plus amples recherches chez l'humain sont attendues afin de mieux comprendre les mécanismes causaux (Hooks et al., 2018). Pour révéler et comprendre l'influence du microbiote intestinal sur l'humain, le principal outil est l'observation des effets qu'une modification de ce dernier entraîne sur la santé de l'hôte. (Rinnella et al., 2019). Les principales techniques pour le modifier chez l'humain sont la transplantation fécale, la prise d'antibiotiques, le changement de régime alimentaire associé

ou non à la prise de la prise de prébiotiques et de probiotiques (Kang et al., 2017 ; O'Connell, 2020 ; Kim & Shin., 2018).

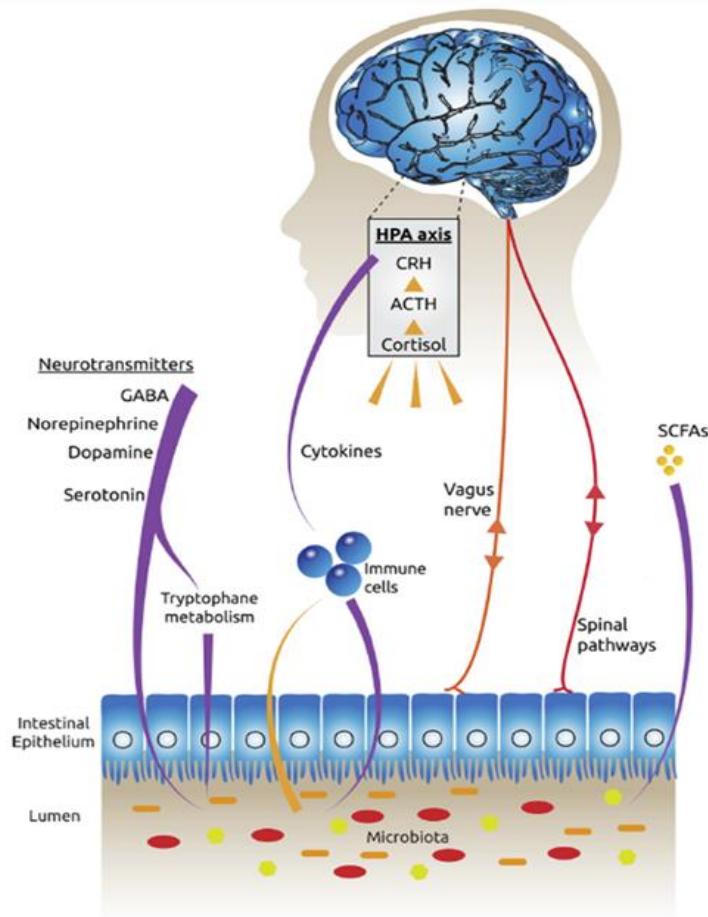


Figure 1. Les différentes voies de communication entre le cerveau et le microbiote intestinal. Ces routes comprennent le nerf vague, l'axe hypothalamo-pituitaire-adrenalien (HPA), les cytokines produites par le système immunitaire, le métabolisme du tryptophane ainsi que la production de acides gras à chaîne courte (SCFAs). Représentation graphique extraite de l'articles de Dinan et collaborateurs (2015).

2.2 Le lien entre le microbiote et la santé mentale

Nous venons de le voir, la communication entre le système nerveux central et le microbiote intestinal s'opère grâce à de nombreuses voies. Une altération de communication entre ces deux organes peut entraîner, entre autres, une perturbation de la balance des neurotransmetteurs, l'installation d'une inflammation chronique ou encore l'exagération de l'activation de l'axe Hypothalamo-Pituitaire-Adrenalien (Bruce-Keller et al., 2018). Il se trouve que ces manifestations physiologiques sont fréquemment co-occurentes dans un grand nombre de troubles de la santé mentale : dans le cas de maladies neurodégénératives comme Alzheimer, le syndrome d'état de stress post-traumatique ainsi que dans de nombreux troubles anxieux (Furtado & Katzman, 2015 ; Gill et al., 2009 ; Lanctôt et al., 2007). Cette

découverte fait du microbiote intestinal un sujet d'étude riche et susceptible de permettre d'appréhender plus efficacement le fonctionnement de notre santé mentale.

Les recherches expérimentales concernant le rôle du microbiote dans la santé mentale proviennent d'études basées sur le modèle animal montrant l'impact du microbiote vaginal des mères dans le développement du microbiote intestinal et neurologique de leurs descendants (Jasarevic et al., 2015). Chez l'homme, la naissance par césarienne a été mise en lien avec une moindre diversité du microbiote intestinal de l'enfant, mais elle n'est pas toujours associée à des troubles de l'humeur (Axelsson et al., 2020). En revanche, elle serait en cause dans l'apparition plus fréquente de troubles en lien avec le système immunitaire, entraînant des allergies, psoriasis, eczéma ou encore des syndromes comme celui de l'intestin irrité (Kristensen & Henriksen, 2016 ; Bernardi et al., 2015). Une étude chez l'animal de Sullivan et collaborateurs (2014), associe le microbiome maternel provenant d'un régime moderne, riche en gras, avec l'augmentation de la prévalence des troubles neurodéveloppementaux dans l'enfance. A ce jour, les mécanismes exacts restent encore à éclaircir. Il semblerait que cela soit en lien avec l'augmentation de cytokines inflammatoires, de certains nutriments et d'hormones qui affecteraient l'environnement de développement du descendant (Sullivan et al., 2014). Il s'avère que chez les humains, une perturbation du microbiote intestinal a été associée à l'obésité liée à un régime alimentaire moderne, et également à l'augmentation du risque de troubles mentaux comme l'anxiété, les troubles de l'hyperactivité et de déficit attentionnel ainsi que des troubles neurodégénératifs comme la maladie d'Alzheimer (Davis, 2016 ; Pasinetti & Eberstein, 2008 ; Rofey et al., 2009 ; Waring & Lapane, 2008). Le microbiote intestinal a une influence dans la production de cytokines qui vont moduler la réponse inflammatoire de son hôte (Mendes et al., 2019). Cela est particulièrement intéressant car l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires a été mise en lien avec la présence de stress psychologiques chroniques chez l'humain ainsi que dans l'augmentation de maladies auto-immunes dues à un stress élevé (Miller et al., 2002 ; Elenkov & Chrousos, 2002).

Kang et collaborateurs (2017), cherchant à montrer l'influence du microbiote dans le fonctionnement cérébral chez l'humain, utilisent le transfert de selles. Ils trouvent qu'un tel transfert modifie l'écosystème intestinal et améliore les symptômes gastro-intestinaux et également comportementaux chez des personnes atteintes du spectre autistique. Plus particulièrement après cette intervention, la diversité bactérienne et l'abondance de certaines espèces spécifiques se sont accrues et ont persisté après la fin du traitement. Bruce-Keller et

collaborateurs (2018) rapportent le lien entre le microbiote intestinal et la santé mentale, tout en restant attentifs à l'écart présent dans la littérature entre les études précliniques et la possible transposition de ces connaissances sur les êtres humains. Ils explicitent leurs attentes quant à des recherches futures établissant une relation directe entre la dysbiose du microbiote intestinal et un phénotype de pathophysiologies.

2.2.1 L'impact du microbiote sur les capacités cognitives.

Au regard de l'influence du microbiote intestinal sur le développement de notre cerveau, de nombreuses études précliniques apportent des preuves concernant son impact sur le fonctionnement cognitif. Par exemple, la prise d'antibiotiques à long terme chez les souris adultes suffit à induire une diminution de la neurogénèse dans l'hippocampe et engendre une détérioration des performances dans une tâche de reconnaissance de nouveaux objets (Möhle et al., 2016). Chez l'humain, Carlson et collaborateurs (2018) découvrent une corrélation entre le microbiote intestinal et le développement cognitif chez l'enfant. Ils observent que la composition du microbiote intestinal à l'âge d'un an est associée avec les performances cognitives deux ans plus tard.

Des études chez les animaux ont permis de découvrir que le microbiote intestinal joue un rôle dans les atteintes cognitives en influençant directement la production de *glucocorticoïdes* (Luo et al., 2018). Bien qu'il faille prendre avec précaution les découvertes chez l'animal, la dérégulation des glucocorticoïdes pourrait être une cause de l'importante atteinte cognitive souvent observée chez les patients atteints de maladies neurodégénératives (De Nicola et al., 2020). Une augmentation de glucocorticoïdes altèrerait leur plasticité cérébrale ainsi que l'intégrité de certaines parties de l'hippocampe connues pour leurs rôles importants dans les capacités mnésiques (Vyas et al., 2016). Il manque cependant à ce jour des études sur les humains, concernant le lien entre microbiote intestinal et la production de glucocorticoïdes pour établir un lien causal de son impact sur les capacités mnésiques.

Néanmoins, la recherche sur le microbiote intestinal soulève clairement la question d'un impact de sa part sur les capacités cognitives. Une étude sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer montre que la composition de leur microbiote est significativement différente de celle de personnes contrôles (Zhuang et al., 2018). Cette maladie est caractérisée par un état neuro-inflammatoire chronique, une neurodégénérescence ainsi qu'une diminution des capacités cognitives. Il s'avère que l'apparition d'une dysbiose du microbiote intestinal peut augmenter la perméabilité de l'intestin et engendrer un état d'inflammation. Ces

observations suggèrent une potentielle responsabilité du microbiote dans ce trouble (D. Goyal et al., 2021). De plus, une étude chez des personnes âgées en bonne santé montre que des sujets avec des capacités cognitives intactes ont une plus faible proportion de *Bacteroidetes* et *Proteobacteria* et une plus haute proportion de *Firmicutes* et *Verrucomicrobia* que des sujets avec des capacités altérées (Manderino et al., 2017). Ces chercheurs vont jusqu'à mettre à jour des associations entre certains groupes de bactéries et certains tests cognitifs spécifiques. Par exemple, une plus haute proportion de *Proteobacteria* a été significativement corrélée avec un plus faible score à une batterie d'évaluation de l'attention et des fonctions exécutives.

Le régime alimentaire de type occidental, qui mène à une composition particulière du microbiote intestinal par sa richesse en gras et en sucre, jouerait un rôle dans l'atteinte des fonctions cognitives (Kendig et al., 2021). Plus spécifiquement, une étude associe un profil différent de microbiote intestinal avec la mémoire à court terme, la mémoire de travail, le volume de l'hippocampe et des régions frontales selon que les sujets sont en obèses ou non. En effet, Arnoriaga-Rodríguez et collaborateurs (2020), établissent un lien entre l'obésité et la mémoire à court terme et de travail : ces déficiences sont associées positivement avec les bactéries de la famille *Firmicutes* et négativement avec celle de la famille *Bacteroides* et *Proteobacterioa*. Leur étude s'appuie sur une transplantation du microbiote d'humains obèses chez des souris saines : on observe alors un déclin des capacités des souris correspondant à celles de leurs donneurs. Une autre étude, comparant des sujets en surpoids et sans surpoids, met en avant l'impact du microbiote intestinal sur des structures cérébrales et les fonctions exécutives telles que l'attention, la vitesse de traitement et la flexibilité mentale (Fernandez-real et al., 2015). Les résultats suggèrent que les sujets avec une plus haute diversité dans leur microbiote intestinal montrent une préservation de structures cérébrales comme l'hypothalamus, l'hippocampe et le noyau caudé. Or, la préservation de l'hippocampe est un indice considéré comme un marqueur de bon fonctionnement cognitif. Il s'avère que les hommes en surpoids, dans cette étude, ont une plus faible diversité microbienne, suggérant une atteinte dans leurs organisations cérébrales. Ces études sur l'obésité suggèrent qu'une perturbation du microbiote intestinal pourrait engendrer des complications neurologiques ainsi que des modifications des structures cérébrales.

Enfin, les troubles cognitifs sont rapportés de manière récurrente comme étant caractéristiques dans certaines maladies mentales telles que la schizophrénie ou les troubles de l'humeur. Récemment, dans un effort de compréhension de la cause biologique de l'apparition de tels troubles cognitifs dans ce cadre, le fait que les hormones du microbiote

intestinal et de l'axe intestin-cerveau y auraient un rôle a été avancé (Bioque et al., 2021). Des auteurs mettent à jour une altération de la composition du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de schizophrénie, avec, entre autres, une augmentation du nombre de bactéries associées aux performances cognitives. Cette altération participerait à une perturbation du fonctionnement métabolique (Zhu et al., 2020). Il semblerait que la perturbation du métabolisme dans la schizophrénie ne soit pas uniquement comorbide, mais qu'elle ait un rôle plus central dans ce trouble, en affectant la présence de symptômes négatifs, le fonctionnement cognitif ainsi que la perturbation de la matière blanche (Schmitt et al., 2018).

2.2.2 L'impact du microbiote intestinal sur l'anxiété et réciproquement.

Comme dans les troubles évoqués précédemment, les recherches basées sur les modèles animaux ont été pionnières dans la découverte du rôle du microbiote intestinal dans les troubles anxieux. Dans la recherche sur le stress, l'axe Hypothalamo-Pituitaire-Adrenalien (HPA) est considéré comme jouant central dans la régulation hormonale de la réponse au stress (Armario, 2006). La dérégulation de cet axe est mise en avant dans une large palette de troubles psychiatriques, incluant des troubles anxieux variés (Taylor & Lounds, 2014 ; Furtado & Katzman 2015). Chez les nouveaux-nés, le développement de cet axe paraît être influencé à la fois par l'exposition à un stress précoce et par le schéma de colonisation du microbiote intestinal (Frankiensztajn et al., 2020 ; van Bodegom et al., 2017). La première étude mettant en lumière le rôle de la colonisation postnatale du microbiote intestinal sur l'axe HPA, a été menée par Sudo et collaborateurs (2004) sur des souris sans microbiote intestinal. Une exposition à un stress moyen engendre chez elles une augmentation de la libération d'hormone adrénocorticotrophine (ACTH) et, en conséquence, une production plus importante de corticostérone, équivalent au cortisol chez l'humain. Cet effet peut être inversé uniquement s'il y a une inoculation de certaines bactéries durant la période critique de colonisation du microbiote intestinal. Par la suite, un grand nombre de revues de la littérature ont exploré l'impact du microbiote intestinal sur la mise en place précoce de l'axe HPA (Malan-Muller et al., 2018 ; de Weerth, 2017). Récemment, Rosin et collaborateurs (2021) associent, chez des nouveau-nés humains âgés d'un mois, la réactivité de l'axe HPA avec la diversité alpha de leur microbiote intestinal. Cette diversité correspond pour un individu au nombre de bactéries et à leur répartition au sein des différents types bactériens. Le stress, probablement à travers la cascade hormonale qu'il déclenche en activant l'axe HPA, a pour conséquence d'augmenter la perméabilité intestinale et d'entraîner des dysfonctionnements

de l'intestin (Taché & Million, 2015). La libération de cortisol affecte l'activité du système immunitaire dans l'intestin mais aussi dans tout l'organisme (de Weerth, 2017).

Des auteurs arrivent à provoquer un comportement similaire à l'anxiété chez des souris en leur administrant un antibiotique. L'exposition à cette substance entraîne une neuro-inflammation qui pourrait être induite par l'activation de l'inflammation gastrointestinale et l'augmentation de certaines communautés de bactéries (Jang et al., 2018). En effet, le microbiote intestinal participerait à la production de molécules pro-inflammatoires, telles que les cytokines, et pourrait mener à une perméabilité excessive de la barrière intestinale. Cette augmentation de la perméabilité intestinale aurait des conséquences sur l'activation immunitaire, qui à son tour aurait des conséquences sur le système nerveux central (Mendes et al., 2019 ; Rudzki & Szulc., 2018). Il est intéressant de noter que la barrière hémato-encéphalique a la même structure que l'intestin et peut être atteinte par les mêmes facteurs (Daneman & Resigno., 2009). Il s'avère qu'une concentration élevée de signaux inflammatoires, notamment de cytokines, a été relevée dans de multiples troubles anxieux (Michopoulos et al., 2017). Une suractivation de l'axe HPA ainsi que l'altération de la régulation du système immunitaire sont fréquemment mises en évidence dans le cadre de troubles anxieux ; un potentiel candidat à l'origine de ces dérégulations serait le microbiote intestinal (Huo et al., 2017 ; Peirce & Alvina, 2019). Nous l'avons vu plus haut, le microbiote intestinal modulerait également la production de sérotonine (Gao et al., 2020). Il se trouve que celle-ci paraît jouer un rôle important dans un grand nombre de troubles mentaux, particulièrement dans les troubles anxieux. Ceci est confirmé par l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine qui sont parfois efficaces dans le traitement de patients souffrant de troubles anxieux généralisés ou de panique (Guilherme Graeff & Zangrossi, 2010).

Bien qu'il reste, de manière évidente, à mener sur les humains des études causales pour établir les mécanismes d'action du microbiote intestinal sur le fonctionnement et la santé humaine (Anglin et al., 2015). Il n'en est pas moins que les études précliniques et cliniques mentionnées plus haut laissent penser que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans les troubles liés au stress, et en particulier à l'anxiété. Nous l'avons mentionné à de multiples reprises et allons maintenant définir ce que signifie le terme anxiété.

3. L'anxiété

Ce terme vient du latin *anxietas* qui signifie « avoir une disposition naturelle à l'inquiétude » (Molière, 2012). Il est souvent perçu comme un trouble récent, or, un retour dans l'antiquité nous montre le contraire. En effet, à cette époque, des philosophes et des médecins gréco-romains le rapportaient déjà comme un trouble distinct et suggéraient des traitements pour l'anxiété relativement proches de ceux des approches cognitives d'aujourd'hui (Crocq, 2015). Par exemple, le philosophe Cicéron en 45 avant Jésus-Christ, dans son livre *Tusculanes*, écrit que la souffrance, l'inquiétude et l'anxiété sont appelées « troubles » en raison de l'analogie qui existe entre un esprit troublé et un corps malade. Il introduit d'ailleurs des termes permettant de faire une distinction encore utilisée de nos jours entre « l'anxiété trait », soit le fait d'être sujet à l'anxiété en général, et « l'anxiété état », liée au ressenti dû à la situation actuelle (Cicéron, 1873). En revanche, le mot anxiété n'apparaît plus que rarement dans la pratique médicale entre l'antiquité et la psychiatrie. La principale raison en est que durant cette période, les catégories nosologiques étaient organisées différemment. Cela ne signifie pas pour autant que l'humain ne souffrait pas d'état de peur pouvant créer des attaques de panique ou encore des états d'inquiétudes permanents (Crocq, 2015). Le mot « anxiété » est souvent remplacé par d'autres termes ou intégré dans d'autres troubles, comme le montre l'ouvrage de Burton, *l'anatomie de la mélancolie*, écrit en 1621. Il y explique que la mélancolie n'est pas limitée à la dépression, mais qu'il comprend aussi l'anxiété. Il fait référence à la peur de mourir, de perdre des êtres chers, et cite d'autres troubles comme l'agoraphobie. Il pousse la précision jusqu'à parler de la peur de parler en public ou encore de peurs anticipatrices (Glas et al., 2003). Il faudra attendre la fin du 19^{ème} siècle pour que le terme anxiété refasse surface avec Janet, philosophe devenu médecin et psychologue, qui développe l'idée que l'anxiété pourrait être déclenchée par des idées fixes inconscientes dans le cas de phobie sociale (Furmark, 2000). Freud semble être le premier à décrire les différents types d'anxiétés en distinguant certains symptômes : son travail a permis de poser des bases dans la création de catégories nosologiques séparées de nombreux troubles anxieux (Rickels & Rynn, 2001). L'être humain a de tout temps été soumis à des éléments pouvant déclencher de la peur ou du stress et mener à des troubles, même si les mots posés sur ces phénomènes n'étaient pas les mêmes.

L'être humain vit dans un environnement où il est soumis quotidiennement à de nombreux éléments stressants ; avec le temps, ceux-ci tendent à se cumuler, créant un terrain

propice au développement et à la chronicisation de l'anxiété (Mineka & Zinbarg, 2006). Les troubles liés à l'anxiété sont actuellement parmi les plus fréquents troubles psychiatriques. En effet, selon des enquêtes épidémiologiques basées sur une population importante, un tiers de la population mondiale en serait porteur (Bandelow & Michaelis, 2015). En Suisse, environ 14 % des adultes auraient un trouble anxieux, d'après le rapport de l'observatoire suisse de la santé (Schuler et al., 2016). C'est un trouble qui est souvent peu reconnu et mal diagnostiqué à cause de la fréquente comorbidité avec d'autres troubles psychiatriques et somatiques (Michael et al., 2007). Ainsi, par exemple, de nombreuses personnes affectées par ce trouble vont faire appel à leur médecin généraliste, pensant qu'elles souffrent d'un trouble somatique, plutôt qu'à un professionnel de la santé mentale (Lépine, 2002). De plus, les troubles anxieux sont associés à de nombreuses maladies physiologiques telles que l'asthme, les maladies cardiovasculaires ainsi que des troubles gastro-intestinaux (Davies & Allgulander, 2013 ; Haug et al., 2009 ; Katon et al., 2004). La fréquence des troubles anxieux représente un coût élevé pour les services de santé publique, en plus du coût fonctionnel important pour l'individu (Lépine, 2002). En Suisse, les maladies psychiques coûteraient plus de 11 milliards de francs par an, selon le rapport de l'Observatoire suisse de la santé (2016), coût qui ne risque pas de diminuer avec la crise sanitaire actuelle. En effet, au cours de l'épidémie du covid-19, en plus de l'atteinte physique, on observe également une augmentation du nombre de troubles de la santé mentale, notamment des troubles anxieux (Salari et al, 2020). En 2021, l'Organisation des Nations Unies parle désormais de pandémies parallèles, celle du covid et celle de la santé mentale.

L'ubiquité des troubles anxieux en fait une pathologie complexe à diagnostiquer et à traiter. De plus, malgré une prise en charge adéquate avec une thérapie cognitivo-comportementale et un suivi pharmacologique, un nombre important de patients voient leurs symptômes persister (Bystritsky, 2006). Il est à l'évidence nécessaire d'étudier ce trouble si l'on veut mieux le comprendre et pouvoir trouver d'autres types de traitements.

3.1 Approche Trans diagnostique

L'anxiété est un concept très souvent employé mais qui demeure relativement ambigu. Par exemple, il peut désigner à la fois un ressenti psychologique et une expérience somatique généralement liée à une douleur thoracique parfois aussi appelée angoisse (Belon, 2019). Les patients et les praticiens l'emploient à la fois pour désigner un processus cognitif, un trait de personnalité, un ressenti émotionnel ou encore un état physiologique particulier,

souvent lié au stress (Ceschi et al., 2008). Une définition de l'anxiété qui trouve un accord général semble donc difficile à établir. Le DSM-5 la définit comme une anticipation de la future menace, en le distinguant de la peur : l'anxiété reviendrait donc à une réponse émotionnelle de la menace imminente perçue ou réelle. Dans cette classification diagnostique, le terme d'inquiétude est employé permettant d'ajouter une nuance en se référant à la cognition de l'appréhension de l'attente. Cette définition permet d'établir différentes catégories de diagnostics psychiatriques telles que l'agoraphobie, l'anxiété sociale, les troubles obsessionnels compulsifs, les attaques de panique et bien d'autres encore (American Psychiatric Association, 2013).

D'autres chercheurs proposent une approche *trans-diagnostique* de l'anxiété, où la différence entre les troubles anxieux est basée sur des variations morphologiques et non ontologiques (Norton & Paulus, 2017). C'est-à-dire qu'il y aurait une cause étiologique commune derrière ces différents diagnostics spécifiques et il serait possible de les regrouper sous un même terme de troubles anxieux. Si l'on considère l'approche trans-diagnostique avec les *théories évolutives*, on comprend d'autant mieux la racine commune des difficultés présente dans ces troubles. En effet, selon la théorie de la détection du signal, il est adaptatif de détecter dans notre environnement des signaux menaçants (Bateson et al., 2011). La détection de tels signaux activerait notre système nerveux sympathique, et dirigerait notre attention en permettant d'enclencher une réponse de fuite ou de défense, puis cette activation diminuerait une fois le stimulus menaçant disparu. Il s'agit là d'une réponse adaptative découlant d'un conditionnement au stimulus menaçant afin d'assurer notre survie, soit un conditionnement de peur (Rosen & Schulkin, 1998).

Dans le cas de personnes souffrant d'anxiété, cette réponse peut devenir pathologique. Le seuil clinique qui détermine le passage entre adaptatif et pathologique nécessitant un traitement est soumis à un jugement clinique où le praticien doit observer le caractère répétitif et invalidant de l'anxiété (Belon, 2019). La *théorie du stress de la généralisation de l'insécurité* permet d'expliquer le processus de chronicisation des difficultés chez les personnes anxieuses en intégrant la perspective évolutive avec les atteintes neurobiologiques (Brosschot et al., 2016). Cette théorie pose qu'il ne s'agit pas d'une activation face à un stimulus menaçant car le système fonctionnerait sur un mode de stress par défaut et serait inhibé uniquement lorsque le contexte est perçu comme sécurisant. Or, les personnes anxieuses ne se percevaient jamais en sécurité et seraient en situation d'incertitude constante, ce qui désinhiberait en permanence leur système de stress par défaut et

participerait à augmenter leur peur de l'inconnu (Carleton, 2012). Cette généralisation de l'incertitude participe à la chronicisation de la pathologie et peut se comprendre en étudiant la réponse de peur de patients anxieux. Ces derniers présentent des réponses de peur, non seulement au stimulus conditionné (SC+) qui a été associé à un stimulus négatif (SNC), mais aussi à un stimulus neutre (SC-), qui n'a jamais été présenté avec un stimulus menaçant lors de la phase d'acquisition. De plus, lors de la phase d'extinction, leur réponse au stimulus (SC+) qui a été associé au stimulus menaçant était plus lente à disparaître que chez des sujets non anxieux, ce qui implique que les personnes anxieuses ne reconnaissent pas les signaux de sécurité (SC-) comme étant sûrs. De plus, elles ont du mal à apprendre que des stimulus anciennement associés à des stimulus menaçants sont devenus sûrs (Duits et al., 2015). Une modification des heuristiques semble se développer, avec de plus en plus de signaux traités comme menaçants, ce qui maintiendrait les personnes anxieuses dans une situation d'insécurité alors même que le contexte est objectivement sécurisant.

3.2 Mécanismes physiologiques

D'après Brosschot et collaborateurs (2016), chez les personnes anxieuses, l'apparition et la chronicisation des troubles se produit par l'activation continue de mécanismes physiologiques car ces personnes ne parviendraient pas à détecter qu'elles sont en sécurité, même face à des stimulus objectivement non menaçants. Une *suractivation du système biologique de la réponse au stress* comprenant l'axe HPA et le système nerveux autonome est observée chez les personnes anxieuses (Vinkers et al., 2021). En effet, elles auraient une sensibilité neurobiologique exagérée à la menace qui provoque cette suractivation et l'incapacité de la réguler. Lors de la réponse à un stress adaptatif, la détection de la menace par le réseau intégratif du signal de menace, à savoir l'amygdale, le cortex préfrontal et l'hippocampe, active l'hypothalamus qui libère la corticolibérine (CRF) et la vasopressine (AVP). Ces hormones entraînent l'activation du noyau pituitaire qui libère alors l'adrénocorticotrophine (ACTH) ; celle-ci va stimuler le cortex surrénalien, provoquant alors la production et la libération de cortisol, un glucocorticoïde naturel (Mah et al., 2016). La libération de cortisol entraîne une régulation de l'hippocampe, de l'hypothalamus et du noyau pituitaire grâce à des feedbacks négatifs provenant des récepteurs aux glucocorticoïdes (GRs) (cf. *Figure 2*). Parallèlement, La corticolibérine, également produite par les différentes structures du Système Nerveux Autonome, conduit à la synthèse et la libération d'adrénaline et de noradrénaline par la *medulla* des glandes surrénales, ainsi qu'à la libération de noradrénaline par les nerfs terminaux sympathiques dans tout le corps (Moisan & Moal,

2012). Dans les situations de stress chronique, une activation prolongée de l'axe HPA apparaît, entraînant une augmentation de la libération de cortisol. Elle s'accompagne d'une désactivation du système nerveux parasympathique avec augmentation d'adrénaline et de noradrénaline. Ces mécanismes provoquent une augmentation de la synthèse et de la libération de cytokines pro-inflammatoires dans le sang (O'Donovan et al., 2013).

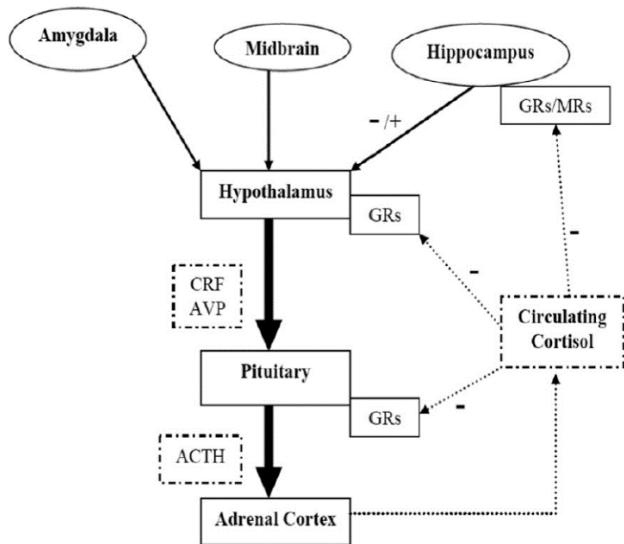


Figure 2. Schéma de l'axe HPA décrivant la régulation et les feedbacks négatifs du cortisol par les récepteurs glucocorticoïdes extrait de l'article de Juruena et collaborateurs (2004).

La production de cytokines pro et anti-inflammatoires est régulée par les hormones clés du stress, les glucocorticoïdes et les catécholamines. Plus précisément, les glucocorticoïdes participent à l'augmentation de la production des interleukines 10 et 4, cytokines ayant des propriétés anti-inflammatoires (Elenkov & Chrousos., 2002). Les récepteurs glucocorticoïdes se trouvent être insuffisamment régulés dans la réponse à la menace, ce qui limite l'effet anti-inflammatoire du cortisol (Myers et al., 2014). Les mécanismes de cette communication bidirectionnelle sont complexes, mais la perception de la menace semble mener à un état inflammatoire élevé. L'anxiété, en déclenchant une suractivation de l'axe de la réponse au stress, engendre une réponse inflammatoire du corps. Cet état inflammatoire est retrouvé dans différentes maladies, comme dans les troubles de l'intestin irrité, des maladies cardiovasculaires ou encore des troubles neurodégénératifs (Akiyama et al., 2000 ; Key et al., 2020 ; Abautret-Daly et al., 2017). Finalement, la suractivation du système biologique du stress jouerait un rôle important dans l'apparition et le développement d'une anxiété chronique. Des événements stressants survenus au début de la vie provoquent une altération de ce système, altération qui peut perdurer à l'âge adulte,

prédisposant au développement de l'anxiété (Faravelli et al., 2012). Les troubles anxieux sont souvent reliés à la psychopathologie du stress, les sujets présentant une mauvaise régulation de la réponse au stress et une sécrétion anormale du cortisol (de Quervain et al., 2009).

La perturbation du *système sérotoninergique* est également observée dans une pluralité de troubles anxieux et a été associée avec les changements hormonaux et immunitaires observés (Leonard et al., 2006). La complexité de ce système augmente la difficulté à comprendre son rôle, qui n'est d'ailleurs pas encore entièrement cerné aujourd'hui. Nous ne rentrerons pas dans le détail de ces mécanismes (Guilherme Graeff & Zangrossi., 2010). Néanmoins, l'observation de l'action anxiolytique des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) permet de rendre compte du rôle de la sérotonine dans l'anxiété. Par exemple, lors de ce traitement, des patients anxieux voient une réduction de leur l'anxiété sociale ainsi que de l'activation de l'amygdale, induite par la peur, grâce à l'atténuation du taux de sérotonine (Frick et al., 2016). D'autres chercheurs ont montré que les effets anxiolytiques de ces inhibiteurs prendraient racine dans leur capacité anti-inflammatoire. En effet, ces derniers réduisent le taux de cytokines pro-inflammatoires chez des patients avec un trouble anxieux généralisé (Hou et al., 2019). Le polymorphisme du récepteur à la sérotonine serait également impliqué dans le niveau d'anxiété car ce polymorphisme modulerait le tonus parasympathique. Des individus avec un pattern d'allèles spécifique sur ce récepteur montrent effectivement un plus faible tonus vagal qui est corrélé avec la manifestation des plus hauts niveaux d'anxiété autodéclarée (Huang et al., 2018).

En conclusion, l'activation chronique du système biologique de la réponse au stress paraît être un mécanisme clé dans le développement de l'anxiété. D'autres éléments permettraient d'expliquer la persistance des troubles anxieux, notamment les processus cognitifs avec les biais attentionnels envers la menace, qui sont postulés comme facteurs importants dans l'apparition et le maintien des troubles anxieux (Shechner et al., 2012). Nous allons donc explorer les théories cognitives sur les biais attentionnels pour tenter d'éclairer les mécanismes cognitifs en jeu dans la persistance de l'anxiété.

3.3 Biais d'attention sélective envers les stimulus menaçants

Comme nous l'avons vu plus haut, détecter la menace rapidement a une valeur adaptative et permet une grande flexibilité. Les personnes anxieuses manifesteraient une dérégulation de leur attention, elles auraient une attention sélective exagérée envers des éléments menaçants. C'est ce que Mathews et MacLoed (2002) définissent comme des biais

attentionnels en lien avec l'anxiété. Mogg et Bradley (2016) supposent que ces biais causent et maintiennent un état d'anxiété pathologique chez les individus. L'évaluation de ces biais attentionnels permettrait une évaluation implicite de l'anxiété, donnant accès à un niveau d'analyse autre que ce que permettent les mesures explicites de questionnaires d'auto-évaluation reposant sur l'introspection (Egloff et al., 2002).

Actuellement, au vu de la difficulté à séparer les modèles théoriques des méthodologies expérimentales, de nombreuses incohérences existent dans la littérature, et la théorie des biais attentionnels, en tant que processus cognitif sous-jacent à l'anxiété, est remise en cause (McNally, 2019). Néanmoins, une méta-analyse de Bar-Haim et al, (2007) montre la présence de biais attentionnels dans divers paradigmes expérimentaux et dans diverses populations : qu'importe la spécificité du diagnostic de trouble anxieux posé et même dans des populations non diagnostiquées. En effet, ces biais sont retrouvés chez des personnes avec un niveau d'anxiété auto rapporté sous le seuil clinique mais ne sont pas retrouvés dans des populations non anxieuses. En revanche, certaines études ne retrouvent pas de biais attentionnels envers la menace et d'autres en trouvent en direction opposée de celle-ci. La mesure traditionnelle de ces biais repose sur des tâches évaluant le temps de réaction à une cible en fonction du stimulus supposé distracteurs (menaçant, neutre ou de joie) présenté avant celle-ci. Il est postulé que les participants anxieux auront un temps de réaction plus rapide lorsque la cible se trouve du côté du stimulus menaçant puisque leurs attentions seraient déjà engagées sur ce stimulus. L'absence de biais ou, les retrouver en directions opposées peut s'expliquer par cette mesure traditionnelle qui s'intéresse uniquement à la somme des différences de temps de réaction entre les indices neutres et les indices menaçant pour l'entièreté d'une tâche. Cette mesure ne permet pas l'évaluation de la dynamique temporelle des biais, contrairement à une nouvelle méthode évaluant le temps de réaction pour chaque essai. Ce calcul participe à la mise en lumière de l'hétérogénéité des biais à savoir, envers la menace, à l'opposé de celle-ci et aussi la fluctuation de la direction des biais avec le temps (Zvielli et al., 2014). Le fait que des individus anxieux manifestent des biais à l'opposé de la menace est cohérent avec la littérature clinique qui rapporte les comportements d'évitement comme participant au développement et au maintien de l'anxiété (Salum et al., 2013 ; Thwaites & Freeston, 2005 ; Dennis-Tiwary et al., 2019). Les théories du contrôle cognitif pourraient permettre d'appréhender l'évolution du type de biais au cours du temps. En effet, Zvielli et collaborateurs (2014) trouvent un biais envers les stimulus menaçants quand le temps pour le traitement est court, puis, lorsque le temps augmente, les

biais changent, se dirigeant à l'opposé de la menace. Nous pouvons comprendre ces observations en termes de contrôle cognitif impactant les fonctions exécutives en charge d'effectuer une régulation de l'attention (Eysenck et al., 2007 ; Taylor et al., 2016).

La présence de biais attentionnels dans de multiples diagnostics de troubles anxieux, même lorsque les personnes sont sous le seuil clinique, soutient une vision trans-diagnostique de l'anxiété avec la dérégulation de l'attention comme un mécanisme sous-jacent (Bar-Haim et al., 2007 ; Dennis-Tiwarey et al., 2019). Dennis-Tiwarey et collaborateurs (2019) proposent un modèle intégrant la discrimination de la menace et le contrôle cognitif, pour permettre de rendre compte de l'hétérogénéité des biais attentionnels et proposer une solution à la controverse présente dans la littérature. Ils expliquent les différents sous-types de biais attentionnels, envers, à l'opposé, stable et dynamique, par les différences individuelles dans deux processus clés : la discrimination de la menace et le contrôle cognitif. Leur modèle est cohérent avec la théorie du stress de la généralisation de l'incertitude expliqué plus haut ; leur association permettrait d'établir une meilleure compréhension du traitement particulier que font les personnes anxieuses. Elles traitent des informations comme menaçantes alors qu'elles ne le sont pas, et ceci même dans un lieu sécurisant, contrairement à des personnes non anxieuses (Brosschot et al., 2016).

Au vu des processus cognitifs dérégulés dans les troubles anxieux, notamment avec la présence de biais attentionnels et au vu de la suractivation physiologique qu'elle déclenche, l'anxiété semble exercer une influence sur nos capacités cognitives, c'est ce que nous allons étudier maintenant.

3.4 Atteinte des capacités cognitives

Nous venons de le voir, le fonctionnement cognitif lui-même, par les biais attentionnels, participerait au maintien de l'anxiété. L'anxiété atteint deux fonctions exécutives majeures impliquées dans l'attention, à savoir l'inhibition et le changement de focus attentionnel. C'est ce que propose la théorie du contrôle attentionnel (Eysenck et al., 2007 ; Eysenck & Derakshan, 2011).

La littérature constate fréquemment un dysfonctionnement cognitif chez les personnes atteintes de trouble anxieux, particulièrement au niveau du fonctionnement exécutif, mnésique, des cognitions mal adaptatives et des métacognitions, et cela de manière trans-diagnostique (Ferreri et al., 2011). Dans la partie précédente, nous avons vu le

rôle des biais attentionnels qui font parties de processus attentionnels régulés par les fonctions exécutives. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à l'impact sur la mémoire puisqu'elle joue un rôle crucial dans la pathogenèse des troubles anxieux, particulièrement la mémoire émotionnelle (de Quervain et al., 2009). Une méta-analyse rapporte une association entre haut niveau d'anxiété et faible capacité de mémoire de travail, et cela, quels que soient les types d'anxiétés et les échantillons étudiés (Moran, 2016). Même sans diagnostic clinique, un degré élevé de symptômes d'anxiété mène à des performances cognitives dégradées dans des tâches de rappel immédiat chez les personnes âgées (Williams et al., 2017). La relation de cause à effet entre atteinte cognitive et anxiété n'est pas encore clairement établie et, comme dans plusieurs processus chez l'humain, l'influence paraît être bidirectionnelle. Néanmoins, Gulpers et collaborateurs (2016) rapportent, lors d'une méta-analyse, que l'anxiété dans une population sous-clinique est associée à un plus haut risque de déficits cognitifs et qu'elle pourrait être vue comme un symptôme prodromique sous-jacent au processus neurodégénératif, voire un facteur causal de démence. Plus précisément, l'anxiété peut être comprise en tant que phénomène entrant en compétition avec les processus cognitifs. Dans ce sens, des auteurs montrent une compétition pour le même espace de stockage dans la mémoire de travail entre des symptômes typiques de l'anxiété comme l'inquiétude, la ruminaction, avec les objectifs requis pour atteindre un but (Stout et al., 2020). D'autres auteurs montrent que l'anxiété induite par l'utilisation de décharges électriques imprédictibles impacte la cognition chaude, c'est-à-dire les affects émotionnels, et la cognition froide qui concerne les affects neutres impliquant des éléments de contrôle (Robinson et al., 2013). Nous pouvons faire le parallèle entre l'imprédictibilité des chocs avec la théorie de la généralisation de l'insécurité et de l'intolérance à l'incertitude, pour comprendre l'impact de la désinhibition constante du mode de stress par défaut sur les capacités cognitives (Brosschot et al., 2016 ; Carleton, 2012).

Dans les troubles anxieux, la *suractivation chronique du système de la réponse au stress* est fréquemment observée. Cette suractivation entraînerait une usure du système neuroendocrinien et, au fil du temps, aurait un impact sur l'intégrité des structures cérébrales. Cela peut même aller jusqu'à empiéter sur la fonction d'autres systèmes physiologiques comme le système immunitaire (Mah et al. 2016). Des études basées sur le modèle animal mènent à l'hypothèse de la vulnérabilité aux glucocorticoïdes. Dans cette hypothèse, les glucocorticoïdes provoqueraient une atteinte neuronale de l'hippocampe, en affectant ses propriétés morphologiques, par exemple en atteignant les ramifications des dendrites, et ce

même en l'absence de perte neuronale (Conrad., 2008). La littérature fait apparaître des controverses persistantes quant à la véracité du lien causal déclarant que les glucocorticoïdes affectent des structures cérébrales tel que l'hippocampe, lorsqu'il est transposé à l'être humain (Szeszko et al., 2018). Néanmoins, les glucocorticoïdes et leurs récepteurs paraissent jouer un rôle important dans l'atteinte de la mémoire à la suite d'un stress chronique ou d'une expérience traumatisante, même si les mécanismes moléculaires demandent encore à être éclaircis (Finsterwald & Alberini., 2014). Notons qu'une forte proportion de récepteurs aux glucocorticoïdes est présente dans l'hippocampe (de Rover et al., 2011).

En plus de la prévalence élevée dans la population, on observe une forte comorbidité de l'anxiété avec de nombreux troubles dans lesquels il y a des atteintes neurodégénératives, tel que dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson (De Nicola et al., 2020 ; O. Reynolds et al., 2017). Dans ces maladies, on observe une atteinte de la cognition, potentiellement due à une perturbation de la régulation des glucocorticoïdes affectant la plasticité neuronale (Vyas et al., 2016). Une étude démontre que des symptômes d'anxiété chez des patients avec une déficience cognitive légère (MCI) augmentent la probabilité d'évolution de ce trouble vers une maladie d'Alzheimer, en contrôlant que la dépression et le déclin cognitif ne sont pas en jeu. Cette étude associe aussi l'anxiété avec une augmentation de l'atrophie du cortex entorhinal, aussi impliqué dans la mémoire (Mah et al., 2015).

Les mécanismes physiologiques de l'anxiété ainsi que les atteintes cognitives qu'elle engendre sont vraisemblablement similaires à ceux auxquels le microbiote participe. Il paraît donc légitime de se poser la question suivante : est-ce que la modification du microbiote intestinal pourrait être utilisée pour moduler l'anxiété et les fonctions cognitives ? C'est ce que nous allons voir à travers cette dernière partie sur les probiotiques.

4. Les probiotiques

Le terme probiotiques vient du latin *probiota* qui signifie *pour la vie*. Il a été défini pour la première fois il y a plus de 60 ans par Lilly & Stillwell (1965). Il était alors utilisé pour nommer des substances produites par les bactéries favorisant la croissance d'autres bactéries. Mais en réalité, l'histoire des probiotiques est aussi vieille que celle des humains, puisqu'elle a commencé avec l'utilisation d'aliments et de boissons fermentées, il y a 10 000 ans, lorsque l'agriculture a remplacé la pratique des chasseurs cueilleurs (Ozen et al., 2015 cité dans Gasbarrini et al., 2016). De nombreuses années avant même de connaître l'existence des bactéries, les propriétés bénéfiques des produits fermentés étaient déjà reconnues ainsi

que les propriétés délétères de certains aliments (nous l'avons vu avec l'alimentation occidentale). Hippocrate au 4^{ème} siècle écrivait déjà dans un traité qui lui a été attribué : « Dans l'aliment, médication excellente ; dans l'aliment, médication mauvaise ; mauvaise et excellente relativement », à prendre avec précaution puisqu'il n'employait probablement pas ces mots avec le même sens que nous le faisons aujourd'hui (Boudon-Millot, 2016). Le développement des probiotiques, tels que nous les connaissons aujourd'hui, commence au début du XX^{ème} siècle, grâce à deux découvertes parallèles : la découverte des microorganismes responsables de la fermentation par Pasteur et la découverte de leur effet possible sur la santé par Metchnikoff (Gasbarrini et al., 2016). Les recherches de Metchnikoff ont permis d'associer la longévité de la population Bulgares avec les *Lactobacilles* utilisés pour fermenter leur yaourt ainsi que la présence de ces dernières dans leur colon (McFarland, 2015).

A la suite de cela, un grand nombre d'études est effectué pour identifier le rôle que peuvent avoir ces bactéries pour prévenir la maladie et améliorer la santé physique et mentale. Ces recherches contemporaines prennent racine dans la théorie de l'auto-intoxication, longtemps tombée en désuétude puisqu'elle n'avait pas de soubassements théoriques, son existence reposant uniquement sur l'observation de l'effet de traitement sur la santé. Effectivement, la production des toxines par le corps était encore mal comprise. Mais des traitements tels que les lavements ou la transplantation fécale semblaient provoquer une amélioration de la santé (Bested et al., 2013). En 2001, l'Organisation des Nations Unies (OMS) pour l'alimentation et l'agriculture et l'Organisation Mondiale de la Santé (FAO) ont posé une définition officielle de ce qui peut être considéré comme des probiotiques. Il s'agit de micro-organismes vivants (bactérie ou levure, notamment ferments lactiques) qui, ingérés en quantité adéquate, exercent un effet bénéfique sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels. A partir de ce moment-là, la recherche sur les probiotiques connaît un essor phénoménal, en parallèle avec celle sur le microbiote intestinal. En 2011, l'organisation mondiale de la gastroentérologie publie un guide sur les probiotiques qui affine la définition que l'on peut en avoir et établit un cadre plus strict, dissipant le mythe selon lequel n'importe quel yaourt pourrait être considéré comme probiotiques (Guarner et al., 2012).

Quatre critères principaux définissent ce qui est probiotiques (Binda et al., 2020). Le premier est d'être *suffisamment caractéristique*, cela implique d'avoir identifié et nommé le gène, l'espèce et la souche correctement. Cette identification doit être associée à l'activité des probiotiques, notamment, la survie de ces derniers dans les sites importants du corps, ici le

système gastro-intestinal. Pour cela il doit survivre au transit intestinal en étant résistant aux enzymes digestives, à l'acide biliaire et à l'acidité de l'estomac (Borchers et al., 2009). Il doit également être capable d'adhérer à la surface muqueuse intestinale et capable de coloniser l'intestin au moins brièvement. Le second critère est qu'il soit *sûr pour l'utilisation* : ne pas contenir de pathogènes, ne pas être porteur de gènes de résistance aux antibiotiques, ne pas dégrader la muqueuse intestinale et également résister à l'inhibition de la croissance médiée par les sels biliaires, en sécrétant lui-même des sels biliaires qui se conjuguent à l'acide biliaire. Le troisième critère est *d'être prouvé, par au moins un essai clinique, comme ayant un effet positif chez l'humain* (Nous le détaillerons dans la partie 4.1), en étant capable de produire des substances antimicrobiennes ou antagonistes aux bactéries pathogènes. Le dernier critère est *d'être stable et dans une dose efficace tout au long de la durée de conservation*. C'est seulement une fois tous ces critères remplis qu'il est possible de dire d'une espèce spécifique de micro-organisme qu'elle a une fonction probiotique.

En réalité, malgré l'établissement de ces lignes directives, il semble exister différents types de substances appelées probiotiques, qui ne correspondent pas tout à fait aux critères. En 2014, un panel d'experts arrive à un consensus pour définir trois catégories de probiotiques : une catégorie de probiotiques présents dans la nourriture et les compléments alimentaires, n'ayant aucun effet reconnu sur la santé, une deuxième catégorie qui a des effets reconnus comme bénéfiques pour la santé, et une troisième catégorie plus rare, les médicaments probiotiques qui ont des effets reconnus pour le traitement et la prévention de maladies spécifiques, associés à une évaluation de la balance risque-bénéfice (Hill et al., 2014). Actuellement, il y a une explosion du nombre de produits appelés probiotiques sur le marché et ils ne correspondent pas forcément tous aux critères. Cela est dû à la mauvaise régulation du marché et au manque de nomenclature générale qui peut prêter à confusion et avoir de graves conséquences pour les utilisateurs et les praticiens. En effet, les formulations de probiotiques sont un mélange de différentes bactéries identifiées au niveau souche et quantité. Se référer à la liste complète n'étant pas pratique, les prescripteurs se reposent communément sur le nom commercial du produit. Or, la réglementation du marché n'exige pas qu'un nom soit associé à une formulation spécifique ayant une origine connue, étudiée comme sûre et efficace (de Simone, 2019). Le développement de futurs probiotiques devrait suivre des règles plus strictes, pour établir les espèces sûres et efficaces pour la santé (Kumar et al., 2014).

C'est un champ de recherche qui est encore en progrès, en raison du nombre de nouvelles bactéries découvertes chaque année, du manque de recherches sur les effets spécifiques des différentes souches de probiotiques et du manque d'études randomisées et contrôlées sur l'humain (Wieërs et al., 2020 ; Sanchez et al., 2017). La génération suivante de probiotiques devra donc avoir une meilleure définition des propriétés et des implications cliniques de ces produits (Satokari, 2019). Entre autres implications cliniques, des recherches sont effectuées pour identifier l'impact de probiotiques sur le cerveau et certains comportements.

4.1 Impact des probiotiques sur l'axe *Microbiote Intestin Cerveau*

Comme nous l'avons vu dans la partie sur la communication bidirectionnelle entre le microbiote et le cerveau, les micro-organismes intestinaux influencent la santé mentale à travers leur rôle dans l'axe intestin-cerveau. L'avancée des recherches dans ce domaine montre qu'il est possible de modifier le développement cérébral et le comportement en modifiant le microbiote à travers la prise de probiotiques. Dans le cadre de l'intervention ciblant le microbiote pour influencer la relation entre les bactéries et le cerveau, les probiotiques sont aussi appelés psycho-biotiques (Sarkar et al., 2016).

La prise de probiotiques aurait un effet sur le développement des bactéries du microbiote intestinal, assurant une balance adéquate, en empêchant la croissance de certains pathogènes et favorisant le développement de certaines bactéries nécessaires au fonctionnement normal de l'hôte (Markowiak & Slizewska., 2017). La compréhension exacte des mécanismes en jeu en est à ses prémisses. Néanmoins, certains mécanismes d'action des probiotiques sur les micro-organismes sont mis en évidence comme le détaille la revue de littérature faite par Oelschlaeger en 2010. Le premier mécanisme serait la production par les probiotiques de substances antimicrobiennes, les *Bactériocines*, et leur capacité de déconjuguer certains acides biliaires pour leur élimination dans les fèces. Le deuxième serait la compétition avec les pathogènes pour l'adhésion aux cellules épithéliales et pour l'accès aux nutriments. Enfin, les probiotiques seraient capables d'inhiber la production de toxines par les bactéries. Des auteurs postulent que des probiotiques pourraient permettre un rétablissement du microbiote intestinal en remplaçant une population spécifique de bactéries qui ont disparu, comme on l'observe dans certains troubles (Duvallet et al., 2017). La littérature se focalise sur différents types d'espèces bactériennes allant des probiotiques classiques :

Bifidobacterium, *Lactobacillus* et *Saccharomyces*, à des candidats plus récents considérés comme la prochaine génération (Bron et al., 2017 ; Hippala et al., 2018).

La prise de probiotiques influencerait également le fonctionnement cérébral en modifiant les différentes voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau. La première voie d'influence que nous distinguons passe par le *système nerveux autonome*. En effet, l'ingestion de probiotiques apparaît comme un régulateur de la production de neurotransmetteurs chez l'hôte. Yano et collaborateurs (2015) observent une diminution de la biosynthèse de la sérotonine après une prise d'antibiotiques chez des souris sans microbiote. Ces auteurs parviennent à rétablir la sécrétion de la sérotonine en inoculant des bactéries sporulées, qui permettent l'augmentation de la métabolisation du tryptophane par les cellules entérochromaffines. Rappelons que, chez l'homme, la dysrégulation de la sérotonine est souvent comorbide avec la présence de troubles psychiatriques (Sochocka et al., 2019).

La prise de probiotiques pourrait aussi entraîner une activation des neurones afférents du *nerf vague*, chargé d'envoyer les messages de l'intestin au cerveau. Bercik et collaborateurs (2011) montrent l'effet de la prise de probiotiques *Bifidobacterium Longum* sur la diminution de comportements similaires à l'anxiété chez des souris avec des colites chroniques à travers l'activation des neurones afférents du nerf vague, cette diminution disparaissant à la suite d'une vagotomie. Takada et collaborateurs (2016) mènent trois études en double aveugle afin d'observer le rôle de la prise de probiotiques sur le fonctionnement cérébral. Une étude portant sur des étudiants en médecine suggère que la prise de *Lactobacillus casei* pourrait prévenir l'hypersécrétion de cortisol et les symptômes physiques lors de situations stressantes. Plus précisément, l'administration intragastrique de ce probiotique chez des souris stimule le nerf vague afférent, et cela en fonction de la dose inoculée (Takada et al., 2016). L'activation du nerf vague a été montrée comme contribuant à de nombreux problèmes métaboliques et neuro-hormonaux, et comme jouant un rôle dans de nombreux troubles psychiatriques et neurodégénératifs (Bonaz et al., 2017 ; McIntyre, 2018). Une autre voie d'influence passe par le *système endocrinien*, comme nous venons de le voir avec la capacité des probiotiques à réguler notre niveau de cortisol. Des auteurs observent chez les souris que la prise d'une bactérie *L. reuteri* augmenterait leurs comportements sociaux et promouvrait le circuit de l'ocytocine. Ils trouvent en effet que des souris avec un régime haut en lipides prenant cette bactérie voient leur niveau d'ocytocine augmenter dans le noyau paraventriculaire (Buffington et al., 2016).

Enfin, les probiotiques exerçaient une influence sur le *système immunitaire* par leur capacité à améliorer l'intégrité de la barrière intestinale chez l'humain. En effet, lors d'une étude clinique chez des sujets sains, après avoir augmenté la perméabilité de leur barrière intestinale, les chercheurs trouvent que la prise de *Lactobacillus plantarum* TIFN101 module les processus de réparation intrinsèque de la barrière, en modulant spécifiquement la transcription des gènes liés à la structure de la muqueuse (Mujagic et al., 2017). Nous l'avons vu, l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale est présente dans un certain nombre de troubles psychopathologiques et semble y contribuer (Rudzki & Szulc, 2018). Une recherche récente analyse les selles d'enfants, afin d'évaluer l'effet probiotique de 22 souches de *Lactobacillus*, en analysant leurs résistances à un faible pH et aux sels biliaires. Les chercheurs distinguent deux souches principales, *L.rhamnosus* 4B15 et *L.gasseri* 4M13, qui contribuent à l'inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires comme les cytokines (Oh et al., 2018). Leurs résultats suggèrent un potentiel de ces deux souches pour constituer des probiotiques efficaces par leur impact sur la santé immunitaire de l'hôte en modulant les cytokines pro-inflammatoires. Nous avons déjà évoqué le fait que l'augmentation des cytokines contribuerait à l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale ainsi qu'à l'inflammation générale du corps, symptômes retrouvés dans de nombreuses psychopathologies (Lee & Mazmanian, 2010). Une étude clinique randomisée en double aveugle, effectuée sur des patients souffrant d'une sclérose en plaque, montre un effet favorable de la prise de probiotiques durant 12 semaines, sur l'étendue de leur handicap, leur santé mentale, la réduction de la circulation des marqueurs de l'inflammation ainsi que sur d'autres éléments participant à leur fonctionnement métabolique (Kouchaki et al., 2017).

Relativisons tout de même l'effet des probiotiques, notamment dans le cadre de la recherche sur l'axe microbiote-intestin-cerveau, qui regorge d'articles très affirmatifs concernant l'existence d'un lien de cause à effet. Ces recherches sont très attirantes pour le grand public, les chercheurs ainsi que pour l'industrie des probiotiques, qui se développe avec une augmentation des investissements dans la recherche comme le font Danone et Nestlé (Hooks et al., 2018). Néanmoins, les mécanismes en jeu restent à ce jour encore à explorer et à vérifier chez l'humain. Le développement de techniques comme la métabolomique permet d'explorer plus en profondeur les processus physiologiques et écologiques qui sous-tendent les mécanismes d'action des probiotiques (O'Connell et al., 2020). C'est ce que nous allons observer à travers l'impact de la prise de probiotiques sur la physiologie en lien avec l'anxiété et les capacités cognitives.

4.2 L'effet des probiotiques sur l'anxiété et les capacités cognitives

Nous venons de le voir (partie 3.4 atteinte des capacités cognitives), l'anxiété paraît jouer un rôle dans la perturbation des capacités cognitives, c'est dans cette optique que nous allons explorer l'influence potentielle des probiotiques. Tout d'abord, la prise de probiotiques pourrait permettre une réduction de l'activation de la réponse au stress, particulièrement celle de l'axe HPA. L'étude princeps de Sudo et collaborateurs (2004) a permis de montrer que l'inoculation de probiotiques *Bifidobacterium infantis*, durant la période critique de colonisation du tractus gastro-intestinal chez des souris sans microbiote permet de réduire la réponse exagérée de l'axe HPA. En revanche, elle était exacerbée par la mono-colonisation avec *Escherichia coli*, un entéropathogène. Un grand nombre d'études précliniques ont suivi cette étude et montrent que de nombreux probiotiques influencent cet axe. Bravo et al. (2011) trouvent qu'un traitement avec *L.rhamnosus* réduit le stress et les comportements similaires à l'anxiété, induits par la corticostérone, et cela uniquement chez les souris possédant encore leur nerf vague. Han et Kim, (2019) observent, chez des souris soumises à un stress induisant des comportements de type anxieux, que la prise de bactéries provenant d'excréments humains, *Lactobacillus mucosae* et *Bifidobacterium longum*, modifie significativement leur niveau d'immobilisation causé par ce stress. Ces observations faites sur le modèle animal sont prometteuses pour un traitement chez l'homme, dans les cas des troubles anxieux où l'on voit une suractivation chronique de l'axe de la réponse au stress, ce qui a déclenché un engouement dans ce champ de recherche mais aussi une controverse sur l'application de ces résultats à l'humain. Par exemple, Mohammadi et collaborateurs (2016) montrent que la prise de probiotiques améliore les scores à l'échelle d'anxiété et de dépression (DASS) pour des travailleurs dans l'industrie pétrochimique. Cette échelle a été montrée ayant des propriétés psychométriques satisfaisantes (Lovibond, P. F. & Lovibond, S. H., 1995). En revanche, ils ne constatent aucune modulation directe de l'axe HPA mais intitulent tout de même leur articles « l'effet des probiotiques sur la santé mentale et l'axe HPA », ce qui peut induire en erreur quant aux conclusions. Kelly et collaborateurs (2017) ne trouvent quant à eux aucun effet de la prise de probiotiques sur la réactivité de l'axe HPA et les performances cognitives d'adultes sains. Mais Lew et collaborateurs (2019) trouvent que la prise de *Lactibacillus plantarum* P8 diminue l'anxiété auto-rapportée par rapport à un placebo. Cependant, le niveau de cortisol n'est que marginalement différent entre le groupe probiotiques et le groupe placebo. En revanche, les cytokines pro-inflammatoires sont diminuées dans le groupe des probiotiques comparé au groupe placebo. Ces résultats biochimiques étaient accompagnés

d'une augmentation de la mémoire et des capacités cognitives, uniquement pour le groupe des probiotiques, avec un effet différent entre les hommes et les femmes. Nous l'avons vu dans la partie sur l'anxiété, les cytokines pro-inflammatoires sont élevées chez les personnes anxieuses et elles peuvent être réduites en modulant le système sérotoninergique (Hou et al., 2019). Il se trouve que des auteurs constatent, chez des patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), que la prise de la formulation probiotiques Vivomixx ®, composée de multiples souches bactériennes, module la synthèse du tryptophane précurseur de la sérotonine, augmente la sérotonine et qu'elle semble réduire les marqueurs de l'activation immunitaire et de l'inflammation générale (Corano Scheri et al., 2017). De plus amples recherches sont toujours attendues afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu.

De plus, des chercheurs administrent des *Lactobacillus caseri* souche *Shirota* à des étudiants en médecine sains, soumis au stress des examens. L'augmentation des glucocorticoïdes induite par le stress chez ces étudiants disparaît après la prise de ces probiotiques (Takada et al., 2016). Cela est prometteur pour l'amélioration des capacités cognitives chez les personnes anxieuses, puisque, comme nous l'avons montré précédemment, les glucocorticoïdes joueraient un rôle important dans l'atteinte des capacités mnésiques (Finsterwald & Alberini., 2014). Une autre étude montre que la prise de probiotiques *Bifidobacterium Longum 1714* réduit la réponse à un stress induit expérimentalement. Dans le groupe actif, les auteurs trouvent une diminution du taux de cortisol ainsi que de l'anxiété auto-rapportée contrairement au groupe placebo. Ils observent aussi une légère augmentation des performances mnésiques visuospatiales, reliée à des changements fonctionnels dans l'hippocampe (Allen et al., 2016). Nous pouvons mettre ces découvertes en lien avec l'influence de l'anxiété sur les capacités cognitives, plus spécifiquement mnésiques, que nous avons étudiée plus haut. Rappelons aussi le rôle de l'anxiété dans la production de glucocorticoïdes, une grande proportion de leurs récepteurs se trouvant dans l'hippocampe, connu comme le siège des fonctions mnésiques (de Rover et al., 2011 ; Finsterwald & Alberini, 2014). De plus nous l'avons vu, l'anxiété chez les personnes atteintes de troubles cognitifs légers participerait à l'aggravation de leurs troubles (Mah et al., 2015). Des auteurs montrent que l'ingestion de soja fermenté par *Lactobacillus plantarum* C29 en tant que supplément alimentaire, chez cinquante individus avec des troubles cognitifs légers, augmenterait leurs fonctions cognitives testées par de multiples tests combinés, particulièrement dans le domaine de l'attention. Cette amélioration a été associée avec une

augmentation dans le dosage dans le sérum de facteur neurotrophique dérivé du cerveau, qui participerait l'activation de l'hippocampe. De tel résultats ne sont pas retrouvés pour le groupe placebo (Hwang et al., 2019).

Enfin, une recherche chez des jeunes femmes en bonne santé montre que la consommation d'un produit laitier fermenté avec des probiotiques, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, et *Lactococcus lactis subsp lactis* mène à des changements robustes de la réponse cérébrale à une tâche validée d'attention à des visages émotionnels. En effet, les auteurs observent, grâce à l'utilisation d'imagerie par résonance magnétique, une réduction d'activité dans les régions cérébrales appartenant au réseau sensoriel, dans le cortex préfrontal, temporal, le gyrus parahippocampique ainsi que la substance grise péricaudale (Tillisch et al., 2013), substance connue pour son rôle dans les comportements de défense. Ce changement de connectivité était aussi présent dans un réseau centré sur cette substance, en état de repos. Ces résultats ne se retrouvaient pas lors de l'ingestion de lait non fermenté et ont, par conséquent, été reliés à l'effet qu'a l'ingestion de ces souches bactériennes sur l'hôte. Les probiotiques pourraient devenir un traitement potentiel participant à la modification de l'attention envers des stimulus émotionnels. Cela est prometteur aux vues des études réalisées sur les biais attentionnels des personnes anxieuses (Dennis-Tiwarey et al., 2019 ; Zvielli et al., 2014).

Même si ces études montrent les effets prometteurs de la prise de probiotiques sur l'anxiété, il y a une inconsistance des données concernant leurs efficacités et innocuités. La prise de probiotiques semble une piste qui mérite encore d'être explorée quant à leur utilisation future en tant que traitement, qu'il s'agisse de limiter l'anxiété, ou bien de préserver ou améliorer les capacités cognitives. La nécessité de mener des études cliniques randomisées et contrôlées persiste pour éclairer la compréhension des mécanismes et savoir si une transposition des connaissances depuis l'animal est réellement possible.

5. Objectifs et hypothèses théoriques de l'étude

Cette étude a pour objectif de participer à ce champ de recherche qui a besoin davantage d'études cliniques randomisées et de donnée pluridisciplinaire. Nous travaillerons ici dans le cadre de l'influence des probiotiques sur l'anxiété et les capacités cognitives. Pour avoir une compréhension plus précise des mécanismes en œuvre, il est important d'éclaircir le lien entre la prise de probiotiques et le microbiote intestinal, au-delà de l'observation de

l'effet des probiotiques sur des variables psychologiques. C'est pour cette raison que l'analyse de prélèvement de matière fécale est utilisée dans ce travail.

Nous faisons l'hypothèse que chez des personnes anxieuses la prise de probiotiques aurait un effet sur le microbiote intestinal, qui, à travers son action sur le système physiologique de la réponse au stress, devrait diminuer l'anxiété et l'atteinte des capacités cognitives.

II- Méthodologie

1. Recrutement et population

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à une population dont le niveau d'anxiété est élevé mais non diagnostiqué. Les participants ont été recrutés à Genève à l'aide d'affiches (Annexe 1) diffusées à Uni Mail, dans d'autres sites universitaires, des cafés et des restaurants proches de la plaine de Plainpalais ainsi que sur les réseaux sociaux (Instagram et Facebook). Les critères de participation annoncés lors du recrutement étaient les suivants :

- Être âgé entre 20 et 30 ans (le microbiote variant avec l'âge, ceci permet un contrôle de l'effet de l'âge)
- Se sentir anxieux
- Accepter de prendre des probiotiques
- Ne pas prendre de médication, et ne pas avoir de suivi thérapeutique en lien avec l'anxiété.

Pour obtenir ces informations nous avons utilisé un questionnaire de recrutement en ligne (Annexe 2), accessible directement par l'affiche grâce à un QR code. Nous avons eu 86 réponses dont 59 correspondaient au profil. Puis, nous avons envoyé un email (Annexe 3) aux personnes sélectionnées, expliquant la procédure de l'étude et de manière plus détaillée sa particularité, à savoir l'auto-prélèvement de selles. Nous y joignions le formulaire de consentement (Annexe 4) que les personnes pouvaient compléter et signer en ligne si elles étaient d'accord de participer. Le recrutement s'est étendu sur 2 mois au cours desquels nous avons reçu 44 formulaires de consentement signés.

Dans un deuxième temps, nous leur avons envoyé par mail un questionnaire d'auto-évaluation de la STAI-Trait, à compléter en ligne, pour évaluer leur niveau d'anxiété. Nous avons sélectionné des sujets avec un score égal ou supérieur à 40, suggéré d'après les normes françaises comme un score d'anxiété faible (de Kermadec, 2009) : l'objectif étant d'étudier l'anxiété dans une population tout venant et pas nécessairement diagnostiquée. Notre échantillon initial se compose de 40 participants, dont 27 femmes et 13 hommes âgés de 19 à 35 ans, avec une moyenne d'âge de 24 ans, tous francophones.

2. Protocole expérimental

Cette étude se déroule dans le laboratoire d'exploration des fonctions psychologiques (LEP) au quatrième étage d'Uni Mail. Elle est menée en partenariat avec un laboratoire de probiotiques, OrMendes (24 Chemin des Vignettes, 1008 Jouxtens-Mézery, Suisse), qui fournit les produits (placebos et probiotiques), les kits pour procéder aux auto-prélèvements de selles et effectue leurs analyses. L'expérimentatrice ne reçoit pas de rémunération de leur part. L'étude a été approuvée par la commission cantonale d'éthique de la recherche (Projet 2020-01936, autorisation du 16.02.2021). Il s'agit d'une étude en double aveugle, à mesures répétées, avec un groupe contrôle (placebos) et un groupe traitement (probiotiques). Les 40 participants sont répartis aléatoirement dans les deux groupes au fur et à mesure du recrutement. L'investigateur principal détient la liste de codes, composés de 4 lettres aléatoires (Annexe 5), qui relient chaque sujet au groupe auquel il a été attribué aléatoirement. Les sujets sont appareillés entre les groupes en fonction de l'âge et de leur genre dans la mesure du possible. La répartition des codes dans les groupes est révélée à l'expérimentatrice uniquement à la fin de l'étude afin d'effectuer l'analyse des données.

Prétraitement (temps 1)

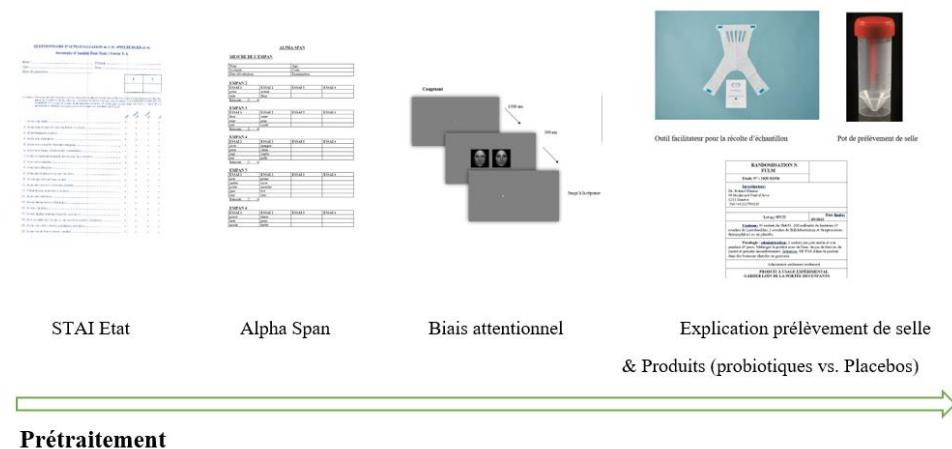


Figure 3. Déroulement d'une passation lors du premier temps de mesure.

Lors de la première passation, les participants arrivent au laboratoire à la suite d'une convocation par mail, établie en fonction de leur disponibilité et de celle de l'expérimentatrice. Ils sont alors installés à une table où l'expérimentatrice leur explique brièvement le déroulement des passations ainsi que le temps qu'elles prendront, à savoir environ 30 minutes. Elle leur explique que les données sont anonymisées grâce à l'attribution d'un code à chaque participant. Un rappel du formulaire de consentement est également

effectué, notamment concernant la possibilité d'arrêter à tout moment l'étude sans avoir à donner d'explication. Une fois ces renseignements donnés, l'expérience commence, le questionnaire et les tâches (décris plus bas dans ce travail dans les sections 2.1 à 2.4) sont administrés dans l'ordre suivant :

1. Questionnaire d'auto-évaluation STAI - État - Forme Y (Spielberg, 1983)
2. Tâche de l'Alpha-Span (Belleville et al., 1998)
3. Tâche de biais attentionnels pour des stimulus menaçants

À la fin de la passation, l'expérimentatrice amène la boîte, stockée au réfrigérateur, du produit étiqueté avec le code du participant, ainsi que le kit de prélèvement de selle pour que les participants prélèvent un échantillon de matière fécale afin de pouvoir analyser la modification du microbiote intestinal engendré par la prise de probiotique (décris plus bas aux points 2.6 et 2.7). L'expérimentatrice lit avec le participant les informations et le mode d'emploi du produit à prendre, et également la manière de procéder à l'auto-prélèvement de selle. Un moment est laissé au participant pour lui permettre de poser des questions concernant l'étude ou de donner des éléments qu'il souhaite partager. Le second rendez-vous est planifié 45 jours plus tard, de préférence aux mêmes horaires et le même jour de la semaine, afin de contrôler une différence de performance qui serait due à une différence de conditions lors des passations entre le temps 1 (T1) et le temps 2 (T2).

Post-traitement (temps 2)

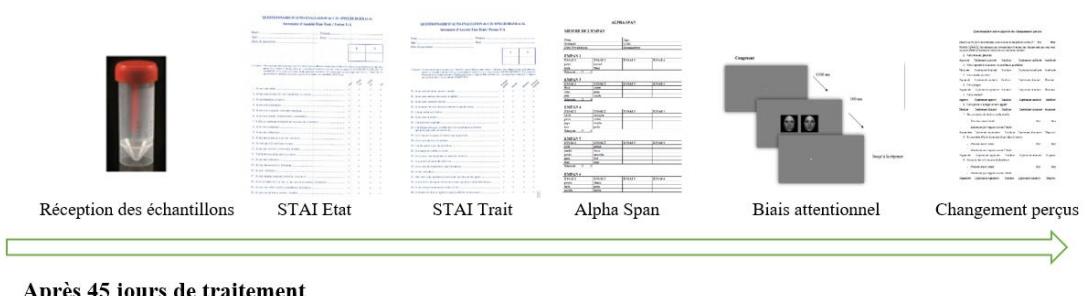


Figure 4. Déroulement d'une passation lors du deuxième temps de mesure, après avoir pris le traitement (Probiotiques vs. Placebos) pendant 45 jours.

Un rappel est envoyé au participant quelques jours avant la deuxième et dernière passation. À leur arrivée, lorsque cela est possible, les échantillons sont récupérés et placés directement au réfrigérateur. Le participant est installé à la même table que la première fois et

l'expérience commence avec les questionnaires et les tâches (décris aux sections 2.1 à 2.5) sont administrées dans l'ordre suivant :

1. Questionnaire d'auto-évaluation STAI - État - Forme Y (Spielberg, 1983)
2. Questionnaire d'auto-évaluation STAI - Trait - Forme Y (Spielberg, 1983)
3. Tâche de l'Alpha-Span (Belleville et al., 1998)
4. Tâche de biais attentionnels avec des stimulus menaçants
5. Questionnaire sur les changements perçus

À la fin de la passation, un temps pour les questions et remarques est pris avec chaque participant.

2.1 *Questionnaire de recrutement et d'information démographique*

2.1.1 *But*

Notre avons construit ce questionnaire afin de vérifier si les participants correspondent aux critères de recrutement, de récolter certaines informations démographiques et de s'informer sur leur perception de leur anxiété.

2.1.2 *Matériel*

Ce questionnaire en ligne est composé de quatorze questions, certaines permettant d'obtenir les données démographiques des participants, comme leur âge, leur situation professionnelle et leur domaine d'étude (questions 1 à 3). La majorité des questions permettent de déterminer si le participant ne présente pas de critères d'exclusion (questions 4 à 8 et 13) : par exemple, le refus de prendre des probiotiques (manipulation principale de l'étude), ou encore la présence de troubles intestinaux pouvant induire ou être induits par une perturbation du microbiote intestinal (en effet, selon le trouble gastro-intestinal, s'il y a une perméabilité de l'intestin, la prise de probiotiques n'est pas compatible, car elle pourrait augmenter le transfert des bactéries dans le système sanguin (Verna & Lucak, 2010), ou encore la prise de médication ou le suivi d'un régime alimentaire particulier pouvant entraîner une modification de la composition du microbiote intestinal. Ensuite, un certain nombre de questions portent plus spécifiquement sur l'anxiété (questions de 9 à 12) et permettent d'approfondir la vision subjective des sujets sur leur anxiété, par exemple, si elle est généralisée ou spécifique à certaines situations.

2.1.3 Procédure

Le participant répond au questionnaire en ligne pendant une durée d'environ trois minutes.

2.2 *Questionnaire d'auto-évaluation STAI état et trait – Forme Y*

2.2.1 But

Notre question de recherche s'intéresse à l'impact de la prise de probiotiques sur l'anxiété en termes de trait. Afin de déterminer le niveau d'anxiété auto-rapporté des sujets, s'il est lié à la situation (État) ou plutôt à un fonctionnement habituel inscrit dans la personnalité (Trait), nous leur avons fait passer le questionnaire STAI-Trait et STAI-Etat, version standard . Ce questionnaire auto-rapporté permet en effet d'évaluer le niveau et de faire la différence entre l'anxiété trait reliée à la personnalité et l'anxiété état reliée à un ressenti émotionnel lié à la situation actuelle du sujet (Gauthier & Bouchard, 1993).

2.2.2 Matériel

Cet inventaire auto-rapporté a été créé par Spielberger (1983), l'adaptation en français par Schweitzer et Paulhan en 1990 obtenue dans la thèse de Kermadec (2009) est la version que nous utilisons. Elle comporte deux échelles, de 20 items, 10 exprimant la présence d'anxiété et 10 inversés exprimant l'absence d'anxiété (la variable dépendante correspond au score total calculé d'après la réponse aux items de ces deux échelles séparément). Lorsqu'elles sont administrées conjointement, la première qui doit être complétée est celle de l'anxiété état (STAI-Etat) puisqu'elle peut être influencée par les réponses données à l'échelle d'anxiété trait (STAI-Trait). La consigne indique au sujet qu'il doit répondre aux vingt affirmations en se référant à ce qu'il ressent « à l'instant, juste en ce moment ». Le sujet doit entourer la réponse qui correspond le mieux à l'intensité de ce qu'il ressent sur une échelle de Likert en 4 degrés : non, plutôt non, plutôt oui, oui. L'autre échelle concerne l'anxiété trait (STAI-Trait), ici la consigne indique au sujet qu'il doit répondre aux vingt affirmations en se référant à ce qu'il ressent « généralement ». Le sujet doit entourer la réponse qui correspond le mieux à ce qu'il ressent le plus fréquemment également selon 4 degrés : jamais, parfois, souvent, presque toujours. Les scores sont compris entre 20 (anxiété très faible) et 80 (anxiété très élevée) et ce pour les 2 échelles.

2.2.3 Procédure

Recrutement

Les participants répondent au questionnaire de la STAI-Trait en ligne afin d'établir s'ils correspondent aux critères d'inclusion.

Passation Prétraitement

Le participant est installé à une table où il remplit le questionnaire de la STAI-Etat sur format papier, l'expérimentatrice se place en retrait afin de ne pas influencer les réponses du participant.

Passation Posttraitement

Le participant est installé à une table où il remplit le questionnaire de la STAI-Etat sur format papier, l'expérimentatrice se place en retrait afin de ne pas influencer les réponses du participant. Après avoir effectué une tâche sur l'ordinateur (décrite au 2.4), le participant s'installe de nouveau à la même table et complète le questionnaire de la STAI-Trait. L'expérimentatrice se place en retrait afin de ne pas influencer les réponses du participant. Il faut environ 5 à 10 minutes pour remplir chaque échelle séparément.

2.3 *Tâche de l'Alpha-Span*

2.3.1 But

Notre question de recherche s'intéresse à l'effet de l'anxiété et de la prise de probiotiques sur la mémoire. Afin de connaître les capacités mnésiques de nos sujets, nous leur avons fait passer cette tâche qui est donnée comme étant une bonne évaluation des capacités de mémoire à court terme avec l'empan sériel immédiat et de travail verbal avec l'empan alphabétique (Craik et al., 2018).

2.3.2 Matériel

Cette tâche d'Alpha-Span est un instrument clinique standardisé, initialement créé pour évaluer la mémoire de travail chez les personnes âgées (Belleville et al., 1998). Elle requiert un feuillet de passation avec les consignes et les trois parties de la tâche, sur lequel l'expérimentatrice note toutes les réponses des sujets. La première partie est celle de la mesure de l'empan alpha-span, avec 14 séries de listes de mots, allant de 2 jusqu'à 8, avec des mots supplémentaires s'il y a un doute quant aux raisons de l'échec de la série précédente

(inattention, mauvaise entente, atteinte des capacités maximales). La deuxième partie est celle du rappel sériel immédiat, avec 10 séries pour des listes allant de 2 à 8 mots. Ces deux premières parties permettent une mesure des capacités en mémoire à court terme. La dernière partie est celle de l'*empan alphabétique*, avec 10 séries pour des listes allant de 2 à 8 mots qui nous permet de mesurer la mémoire de travail. À partir de ces différentes parties, le calcul de la chute est effectué, il s'agit du pourcentage d'items corrects en rappel sériel immédiat soustrait au pourcentage d'items corrects en rappel alphabétique, le tout divisé par le pourcentage d'items corrects en rappel sériel immédiat puis multiplié par cent. Cet indice permet d'évaluer si les performances chutent entre le rappel sériel et le rappel alphabétique. À travers toutes les listes, les mots ont été sélectionnés attentivement afin de contrôler les effets de longueur, de fréquence, de similarité phonologique et sémantique (Belleville et al., 1998).

2.3.3 Procédure

Passation pré et post-traitement

Le participant est assis à la même table que lorsqu'il remplit le questionnaire de la STAI-Etat, l'expérimentatrice s'installe en face et explique clairement les consignes de la première étape. Avant de commencer, elle vérifie la compréhension du sujet puis commence à lire les séquences de mots au rythme d'un par seconde et note toutes les réponses du sujet. La première mesure est celle de l'*empan alpha-span* faite à partir d'une tâche de rappel de mots commençant par deux séries de deux mots. Le nombre de mots augmente si le sujet répète la totalité des deux séries sans erreur. Cependant, si le sujet réussit la première série, mais échoue à la deuxième, deux séries lui sont redonnées afin de confirmer qu'il n'arrive pas et a atteint ces capacités maximales. À ce moment, la mesure de l'*empan* est arrêtée et nous passons aux parties suivantes qui reposent toutes sur le nombre de mots maximum de l'*empan alpha-span* que le participant a été capable de retenir. L'expérimentatrice explique les consignes pour cette partie du *rappel sériel immédiat*, qui consiste en cinq séries du nombre de mots correspondant à l'*empan alpha-span* du sujet qu'il doit répéter dans le même ordre que l'expérimentatrice. Cette fois, il est demandé au sujet d'indiquer à l'aide d'un coup sur la table s'il oublie un mot afin d'identifier l'erreur, c'est-à-dire s'il s'agit de l'oubli d'un mot ou d'une confusion de l'ordre global. Une fois les cinq séries finies, l'expérimentatrice explique les consignes pour le *rappel en ordre alphabétique* qui consiste en dix séries du nombre de mots correspondant à l'*empan* de l'*alpha-span*. Le sujet doit désormais remettre

les mots de chaque série dans l'ordre alphabétique. Puis viens la partie finale, celle du retour au *rappel sériel immédiat* avec les cinq dernières séries toujours du même nombre de mots répondus correspondant à l'empan de l'alpha-span du sujet qui doit de nouveau répéter dans le même ordre. Selon le nombre de mots et la difficulté des participants, la tâche prend de 10 à 20 minutes.

2.4 Tâche de biais attentionnels avec des stimulus menaçants

2.4.1 But

Notre question de recherche s'intéresse à l'impact de la prise de probiotiques sur l'anxiété. D'après la littérature, les personnes anxieuses, même sous le seuil clinique, auraient des biais attentionnels envers ou à l'opposé des stimulus menaçants (MacLeod et al., 1986 ; Bar haim et al., 2007). La tâche de détection de point est très souvent utilisée en psychologie, dans le cadre de la mesure de biais attentionnels envers des stimulus émotionnels, notamment grâce à ses propriétés implicites (Egloff et al., 2002 ; Van Rooijen et al., 2017). Nous l'utilisons ici comme une mesure implicite de l'anxiété, en complément des questionnaires explicites.

2.4.2 Matériel

Grâce à des articles de base dans la littérature sur les biais attentionnels, nous avons recréé une tâche de détection de point avec des stimulus menaçants (MacLeod et al., 1986 ; Carlson & Fang, 2020). Nous utilisons 96 visages validés et normalisés, autant d'hommes que de femmes, représentant deux types d'expressions faciales différentes : la colère et la neutralité. La tâche a été programmée sur le logiciel PsychoPy3. Elle est constituée de deux blocs de soixante essais chacun. Nous divisons en deux blocs afin de pouvoir évaluer la fluctuation des biais envers et à l'opposé de stimulus négatifs à travers le temps. Chaque bloc a un nombre égal de paires aléatoirement réparties selon les différentes expressions faciales et les sexes des modèles. Chaque essai est composé soit d'un visage en colère et d'un neutre, soit de deux visages neutres. Les paires de stimulus apparaissent dans trois conditions : congruentes (le visage de colère se trouve du côté de la cible), incongruentes (le visage de colère se trouve du côté opposé à la cible) et neutres (les deux visages présentés sont neutres). Les biais attentionnels sont obtenus en soustrayant les temps de réactions des stimulus congruents au temps de réaction face à des stimulus incongruents, pour les deux blocs et aux deux temps de mesures.

2.4.3 Procédure

Passation pré et post-traitement

Le participant est installé devant l'ordinateur, son visage se trouve à environ 60 cm de l'écran. Les instructions sont affichées à l'écran, expliquant que le but de la tâche est d'indiquer si la cible, le point blanc, apparaît à droite ou à gauche, le plus rapidement possible. Pour répondre, le participant doit utiliser les flèches situées en bas à droite du clavier. La tâche commence par une phase d'entraînement avec dix essais pour se familiariser avec les touches, la cible y est présentée sans les paires de visages. Si le participant répond trop rapidement, avant l'apparition du point, ou trop lentement, le mot "erreur" apparaît à l'écran. Pendant ce temps, l'expérimentatrice reste à côté du participant afin de répondre à ses éventuelles questions et de s'assurer qu'il comprend bien. Puis, l'expérience commence avec de nouvelles instructions indiquant cette fois que des visages vont apparaître, qu'ils ne sont pas pertinents pour la tâche et qu'il faut s'occuper uniquement de la cible. Chaque essai commence par une croix de fixation au centre de l'écran noir, présentée pendant 1500 ms, suivie par deux visages présentés simultanément sur l'axe horizontal, dans un ovale d'une taille de 6*6 degrés d'angle visuel avec le milieu de l'image placé à 3.5 degrés de part et d'autre du milieu de l'écran. Les visages apparaissent pendant 500 ms, immédiatement suivis de la cible, un disque blanc de 0.5 degrés de diamètre, jusqu'à ce que le participant réponde. Dans la moitié des essais, la cible apparaît avec son centre à 3.5 degrés à gauche du milieu de l'écran et dans l'autre moitié à droite et ceci de manière aléatoire. Après cette étape, le premier bloc de 60 essais commence avec 20 essais congruents, 20 incongruents (cf. *Figure 5*) et 20 neutres, répartis aléatoirement. Puis, il y a une pause de la longueur désirée par le participant, qui reprend le deuxième bloc de 60 essais en appuyant sur la touche espace. L'expérience dure entre 5 et 10 minutes selon la vitesse à laquelle va le participant.

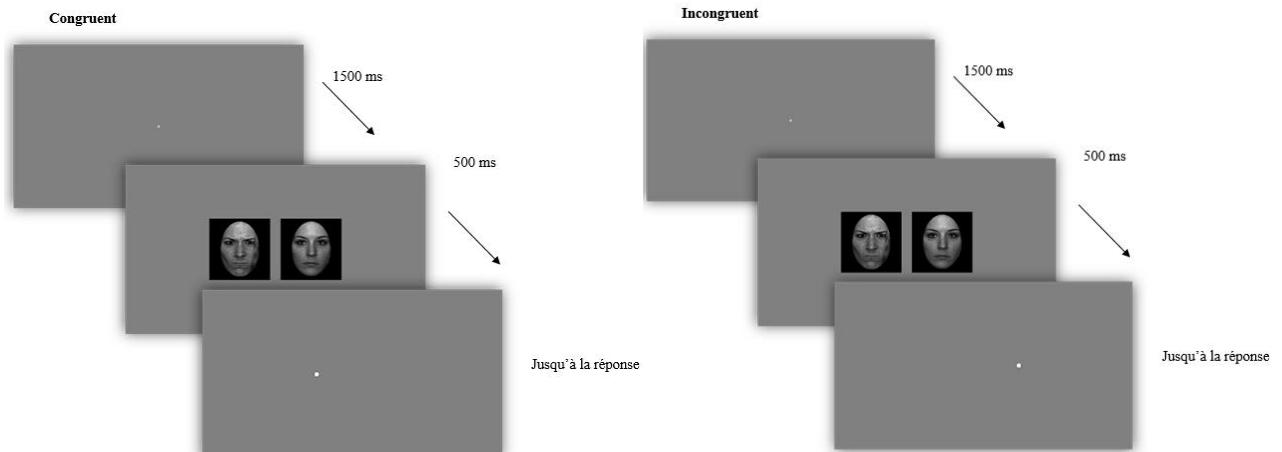


Figure 5. Exemple de la tâche de détection de point avec stimulus menaçant (visages en colères) lors d'un essai congruent (la cible apparaît du même côté que le stimulus menaçant) et lors d'un essai incongruent (la cible apparaît à l'opposé du stimulus menaçant).

2.5 Questionnaire sur les changements perçus

2.5.1 But

Notre question de recherche s'inscrivant dans une démarche plutôt qualitative, nous avons créé un questionnaire pour récolter des informations cliniques sur le ressenti subjectif des individus durant ce traitement, ainsi que pour vérifier des biais de sélection de l'échantillon quant aux croyances des participants concernant l'influence de leur santé digestive sur leur santé mentale.

2.5.2 Matériel

Il s'agit d'un questionnaire de 18 questions composées de 4 parties, avec en tout premier lieu une question demandant s'ils ont eu la maladie du covid-19. La première partie s'intéresse aux changements perçus au niveau émotionnel et dans les habitudes de vie (question 1 à 6). La deuxième porte sur le fonctionnement intestinal des participants (utile en particulier en lien avec les analyses de selles) pour observer s'il y a eu un changement de ressenti perçu au niveau physiologique (questions 7 à 12). La troisième porte sur le lien que les participants établissent entre leur santé intestinale et leur état émotionnel (question 13). La dernière partie (question 14 à 16) concerne le produit plus spécifiquement. Enfin, une question ouverte permet au participant de nous faire part d'évènements importants qu'il aurait vécus pendant le temps de l'étude et qui auraient pu induire un changement (ex : conflit familial, perte ou obtention d'un travail, rencontre amoureuse, maladie, etc...).

2.5.3 Procédure

Passation Post-traitement

Le participant est installé à la même table où il vient de remplir la STAI-Trait. L'expérimentatrice se place en retrait afin de ne pas influencer les réponses du participant. La complétion du questionnaire prend entre 3 et 7 minutes.

2.6 Le traitement : Probiotiques vs. Placebo

2.6.1 But

Notre question de recherche s'intéresse à l'impact de la prise de probiotiques sur l'anxiété ainsi que sur les capacités cognitives telles que la mémoire et l'attention considérées comme étant touchées par l'anxiété. D'après de nombreuses études précliniques et quelques études cliniques, notamment dans des essais contrôlés et randomisés, les probiotiques sont postulés comme modifiant la composition du microbiote et engendrant un effet sur le fonctionnement cérébral humain (Wieërs et al., 2020). Nous administrons donc des probiotiques à nos participants afin d'observer cet effet.

2.6.2 Matériel

Une boîte de 90 sachets est remise au participant, chaque boîte est étiquetée d'après le code auquel chaque participant a été associé lors de la randomisation (Annexe 6). Les sachets sont identiques, quel que soit leur contenu, et ce contenu ne peut être différencié selon le groupe auquel on appartient. Chaque sachet de probiotiques contient 200 milliards de bactéries comprenant 5 souches de *Lactobacillus*, 2 souches de *Bifidobacterium* et *Streptococcus thermophilus*. Les placebos sont composés uniquement de maltose.

2.6.3 Procédure

Le participant doit prendre deux sachets par jour, un le matin et un le soir, pendant 45 jours, dilué dans de l'eau froide, un yaourt ou du jus de fruit. Le produit doit être conservé au réfrigérateur.

2.7 Auto-prélèvement de selles

2.7.1 But

Notre question de recherche s'intéresse à l'impact de la prise de probiotiques sur l'anxiété ainsi que sur les capacités cognitives. L'analyse métabolomique des prélèvements

permet d'observer si la prise de probiotiques induit un changement dans le fonctionnement métabolique du microbiote intestinal (O'Connell et al., 2020).

2.7.2 Matériel et Analyse

Chaque participant reçoit deux kits de prélèvements composé d'un pot avec une cuillère accrochée au couvercle permettant la récolte et d'une poche facilitant la récolte d'échantillon (Annexe 7). Cette poche permet que l'échantillon ne soit pas contaminé par des éléments présents dans l'environnement externe. Chaque pot de prélèvement est marqué avec le code à 4 lettres associé au participant.

Le professeur Laghi en lien avec le laboratoire Ormendes a écrit la description des analyses de prélèvement qu'il a effectuées. Il s'agit d'une étude métabolomique par ^1H -RMN, une solution standard a été préparée, contenant le sel de sodium de l'acide 3-(triméthylsilyl)-propionique-2,2,3,3-d₄ (TSP) 10 mM et NaN₃ 2 mM. La solution a été réglée à un pH 7,00±0,02 par le tampon phosphate 1M. Le TSP a servi de référence pour le décalage chimique par NMR, tandis que le NaN₃ a évité la prolifération microbienne. Les échantillons fécaux ont été préparés en mélangeant au vortex pendant 5 min 80 mg d'échantillons avec 1 ml d'eau désionisée, puis en les centrifugeant à 4°C pendant 15 min à 18630 g. Chaque surnageant (0,7 ml) a été ajouté à 0,1 ml de la solution standard pour la métabolomique. Après une dernière étape de centrifugation, les spectres ^1H -RMN ont été enregistrés. Les spectres ^1H -RMN ont été enregistrés à 298 K avec un spectromètre AVANCE III (Bruker, Milan, Italie), à une fréquence de 600,13 MHz. Le signal résiduel de l'eau a été supprimé par présaturation. Un filtre CPMG a été utilisé pour réduire les signaux larges des grandes molécules, réglé comme indiqué par Laghi et collaborateurs (2018). Chaque spectre a été acquis en additionnant 256 transitoires, avec un délai de relâchement de 5s, en utilisant 32 K points de données sur une fenêtre spectrale de 7184 Hz, pour un temps d'acquisition de 2,28s. Les signaux ont été assignés en comparant leur déplacement chimique et leur multiplicité par le logiciel Chenomx (Chenomx Inc., Canada, ver 8.4) avec les bibliothèques Chenomx (ver. 10) et HMDB (ver. 2). La surface de chaque signal a été calculée par une procédure de déconvolution globale des spectres, mise en œuvre dans le logiciel MestReNova (Mestrelab research S.L. Santiago De Compostela (Espagne) - ver 14.2.0-26256). Ceci a été fait après avoir appliqué un élargissement de ligne de 0,3 et un ajustement de la ligne de base par la procédure Whittaker Smoother. La concentration de chaque molécule a été estimée sur un échantillon en comparant l'aire d'un de ses signaux NMR avec celui de la TSP. Les

différences de teneur en eau et en fibres entre les échantillons ont ensuite été prises en compte par une normalisation probabiliste du quotient (Dieterle et al., 2006) appliquée à l'ensemble du tableau spectral. Cette opération a été réalisée en langage de calcul R, avec des scripts développés en interne par l'équipe du professeur Laghi.

2.7.3 Procédure

Prétraitement

L'expérimentatrice explique comment procéder à l'auto-prélèvement. Ensuite le participant peut poser toutes les questions qu'il souhaite. Puis, selon la volonté du participant, il ramène l'échantillon ou l'expérimentatrice va le chercher au maximum 2 jours après la première venue au laboratoire. Les échantillons seront stockés dans un congélateur à - 20 degrés situé dans le centre médical universitaire.

Post-traitement

Lorsque le participant arrive au laboratoire, l'échantillon est placé au frigo avant d'être transféré au congélateur. Une fois tous les échantillons du deuxième temps récupérés, un envoi groupé des échantillons du temps 1 et du temps 2, tenue au froid dans un conteneur isolant rempli de glace carbonique, se fait vers le laboratoire d'analyse situé en Italie.

3. Variables et Hypothèses opérationnalisées

3.1 *Hypothèse 1 : Effet de l'anxiété sur les capacités mnésiques*

Les variables dépendantes sont les capacités mnésiques, mesurées par les différents scores, l'empan global de l'alpha-span, le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat et en empan alphabétique. La variable indépendante est le niveau d'anxiété, obtenu par le score au questionnaire STAI-Trait et Etat du temps 1. Le nombre de séries réussies au rappel immédiat et au rappel dans l'ordre alphabétique devrait être plus bas pour les personnes avec un haut niveau d'anxiété, comparé à celui des personnes ayant un bas niveau d'anxiété.

3.2 *Hypothèse 2 : Impact de la prise de probiotiques sur l'anxiété*

La variable dépendante est le niveau d'anxiété obtenu à partir des résultats au questionnaire STAI-Trait. La variable indépendante est le traitement, c'est-à-dire le fait d'avoir pris pendant quarante-cinq jours des probiotiques ou des placebos. Lors du prétraitement, nous nous attendons à ce que les moyennes des scores à la STAI-Trait des

groupes probiotiques et placebos soit similaires. En revanche, lors du post-traitement, nous attendons une diminution de la moyenne des scores à la STAI-Trait du groupe probiotiques tandis que le groupe placebos ne verrait pas de changement.

3.3 Hypothèse 3 : Impact de la prise de probiotiques sur les capacités mnésiques

Les variables dépendantes sont les capacités mnésiques, mesurées par le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat et le nombre de séries réussies en empan alphabétique dans la tâche de l'alpha span. La variable indépendante est le traitement (Placebos vs. Probiotiques). Lors du prétraitement, nous attendons qu'en moyenne les deux groupes aient des scores similaires dans les parties de la tâche de l'alpha-span. En revanche, lors du post-traitement, nous attendons une augmentation de l'empan alpha-span global, du nombre de séries réussies à l'empan sériel immédiat et alphabétique pour le groupe probiotiques tandis que le groupe placebos ne verrait pas de changement.

3.4 Hypothèse 4 : Impact de la prise de probiotiques sur les biais attentionnels

La variable dépendante est l'évaluation des biais attentionnels des participants, mesurés par la différence entre les temps de réaction à une tâche de détection de points dans la condition congruente et les temps de réaction dans la condition incongruente (décris plus haut au 2.4). La variable indépendante est le traitement (Placebos vs. Probiotiques). Lors du pré-traitement, nous attendons que les deux groupes aient en moyenne des patterns de temps de réaction similaires démontrant des biais attentionnels à la fois vers des visages menaçants (avec des temps de réaction dans la condition congruente inférieurs à ceux de la condition incongruente) ou à l'opposé de ces visages (avec des temps de réaction dans la condition congruente supérieurs à la condition incongruente). En revanche, lors du post traitement, nous attendons que la différence de temps de réaction indiquant des biais attentionnels envers ou à l'opposé des stimulus menaçants s'estompe pour le groupe probiotiques alors qu'elle ne devrait pas changer pour le groupe placebos.

III- Résultats

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de l'environnement de calcul interactif *Jupyter Lab* avec les outils *pandas*, *scipy.stats* et *plotly express* permettant l'analyse, la manipulation et la présentation des données. Dans un premier temps, nous avons réalisé des analyses descriptives sur les résultats obtenus aux différents questionnaires et tâches lors des deux temps de mesures en fonction des groupes probiotiques et placebos. Lors de l'observation des données, nous constatons que la majorité de nos variables ne sont pas distribuées normalement. Certains graphiques descriptifs, basés sur les box plots, ne montrent pas d'effet visuellement observable. Théoriquement, on s'attend à ce que les variables mesurant le même contenu aux temps T1 et T2 soient corrélées, or elles ne le sont pas dans la majorité des cas. A la suite de cette découverte nous appliquons des analyses approfondies uniquement pour les variables corrélées, ce qui est le cas pour une seule de nos hypothèses.

1. Analyses descriptives

Dans cette partie, nous exposons les analyses descriptives faites pour chaque questionnaire et tâche en fonction des deux temps de mesure.

1.1 Questionnaire de recrutement et d'informations démographiques

Nous avions 40 participants âgés de 19 à 35 ans ($M = 24,35$; $SD = 3,63$), dont 27 femmes et 13 hommes. Au sein de cet échantillon, 29 sont étudiants dont 8 en psychologie et 11 en emplois (sociale, médicale, biologie, sécurité). Deux participants du groupe probiotiques sont sortis de l'étude, l'un après avoir arrêté la prise des produits pendant plusieurs jours consécutifs et l'autre en raison d'une prise d'antibiotiques. Notre échantillon final est constitué de 38 participants. Aucun des participants ne suit de traitement médicamenteux, ni psychothérapeutique. Deux des hommes du groupe probiotiques ont un trouble de l'hyperactivité diagnostiquée.

1.2 Questionnaire auto-rapporté de la STAI trait et état

Pré traitement

En considérant le groupe complet, puisqu'il n'y a pas encore eu de prise du traitement, manipulation qui sépare le groupe en deux (ceux attribués à la prise de probiotiques et ceux à la prise de placebos) l'anxiété trait varie de 39 à 73 ($M = 56,21$; $SD = 7,77$) et l'anxiété état de 22 à 72 ($M = 44,18$; $SD = 11,56$). Les scores d'anxiété trait des 18

participants assignés à la prise de probiotiques varient de 47 à 73 ($M = 58,16$; $SD = 7,17$) et leurs scores d'anxiété état varient de 24 à 72 ($M = 45,67$; $SD = 11,72$). Pour les 20 participants assignés à la prise de placebos, les scores d'anxiété trait varient de 39 à 69 ($M = 54,45$; $SD = 8,05$) et leurs scores d'anxiété état varient de 22 à 59 ($M = 42,85$; $SD = 11,56$). Ces analyses montrent une différence de distribution entre le groupe assigné aux probiotiques et celui assigné aux placebos alors même que les participants n'ont pas encore commencé le traitement et n'ont été soumis à aucune manipulation. Le groupe assigné aux probiotiques à un niveau d'anxiété plus élevé que le groupe assigné au placebo, ce qui peut être dû à un effet du hasard lors de la randomisation.

Post traitement

Les scores d'anxiété trait du groupe ayant pris les probiotiques varient de 35 à 71 ($M = 52,38$; $SD = 8,64$). Les scores d'anxiété état du groupe probiotiques varient de 20 à 57 ($M = 43,56$; $SD = 8,39$). Les scores d'anxiété trait du groupe assigné aux placebos de varient de 28 à 70 ($M = 49,25$; $SD = 12,03$). Les scores d'anxiété état du groupe placebos varient de 23 à 58 ($M = 41,20$; $SD = 11,53$). En observant les « box plots » (cf. *Figure 6*), on observe une légère diminution de la moyenne des scores d'anxiétés pour le groupe probiotiques et aussi le groupe placebos uniquement pour la STAI-Trait entre les deux temps de mesures.

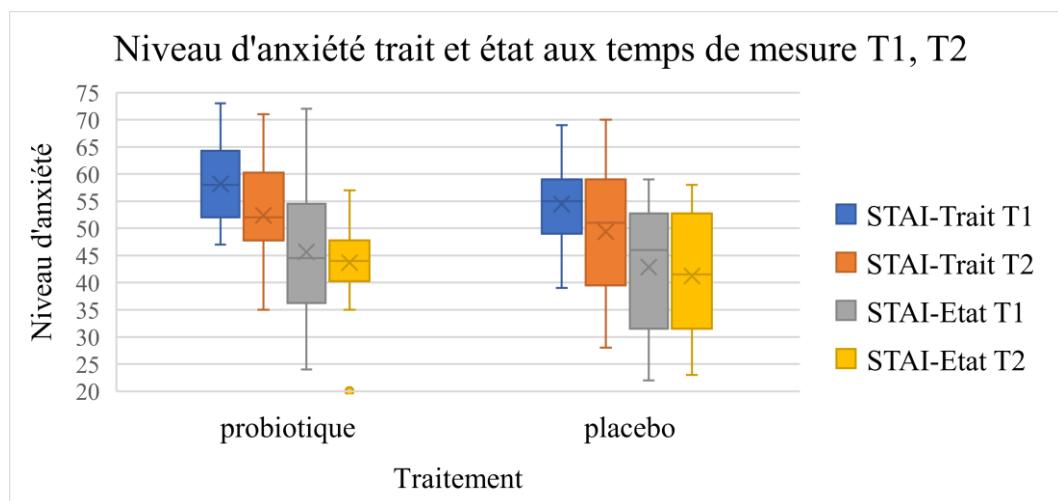


Figure 6. Score d'anxiété à la STAI Trait et Etat en fonction du traitement aux deux temps de mesures.

1.3 Tâches de l'Alpha-Span

Pré traitement

A nouveau sans faire de séparation entre le groupe probiotiques et le groupe placebos, aucun n'ayant encore pris le traitement, l'empan varie de 4 à 6. Il y a 47 % de sujets avec un empan de 4, 40 % avec un empan 5 et 13 % avec un empan de 6. Le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat varie de 3 à 10 ($M= 7.22$; $SD = 1,98$), le nombre de séries réussies en empan alphabétique varie de 0 à 9 ($M= 4.47$; $SD = 2.28$), la chute varie de – 14,89 à 60 ($M=14.98$; $SD = 14.34$).

Lors de la passation il y a eu une erreur dans la mesure de l'empan de base et ceci pour quatre participants, tous membres du groupes probiotiques. La tâche a potentiellement été plus difficile pour eux : nous décidons donc de faire la suite des analyses incluant cette tâche sans prendre en compte ces quatre participants. Le groupe probiotiques est donc maintenant de 14 participants, l'empan varie de 4 à 6, 43% ont un empan de 4, 36% un empan de 5 et 21 % un empan de 6. Le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat varie de 4 à 10 ($M = 7,71$; $SD= 1.72$), le nombre de séries réussies en empan alphabétique varie de 0 à 9 ($M= 4$; $SD = 2.35$), la chute varie de – 14,89 à 42,55 ($M = 19.56$; $SD= 16,06$). L'empan du groupe placebos varie de 4 à 6 avec 55% des sujets ayant un empan de 4, 40 % avec un empan de 5 et 5% avec un empan de 6. Le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat varie de 3 à 10 ($M= 7,5$; $SD = 1.93$), le nombre de séries réussies en empan alphabétique varie de 1 à 9 ($M= 5$; $SD = 2,41$), la chute varie de – 6.66 à 41.45 ($M=14,58$; $SD =14$).

Post traitement

L'empan du groupe probiotiques varie de 4 à 6, avec 39 % des sujets ayant un empan de 4, 44 % avec un empan de 5 et 17 % avec un empan de 6. Le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat varie de 5 à 10 ($M= 7,83$; $SD = 1.46$), le nombre de séries réussies en empan alphabétique varie de 1 à 10 ($M= 4,78$; $SD = 2.26$), la chute varie de – 11,11 à 60 ($M= 21,65$; $SD = 17,78$). L'empan du groupe placebos varie de 4 à 6 avec 45 % des sujets ayant un empan de 4, 30 % avec un empan de 5 et 25 % avec un empan de 6. Le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat varie de 3 à 10 ($M=7,2$; $SD = 1.98$), le nombre de séries réussies en empan alphabétique varie de 1 à 9 ($M= 4,6$; $SD = 2,48$), la chute varie de – 5,71 à 52,77 ($M= 21,09$; $SD =15,68$). Afin de pouvoir représenter les différents scores

obtenus à la tâche d'Alpha Span sur un même graphique nous faisons une transformation affine de la chute, ou $a = 10 / 75$ et $b = 2$ dans $y = ax + b$ (cf. *Figure 7*).

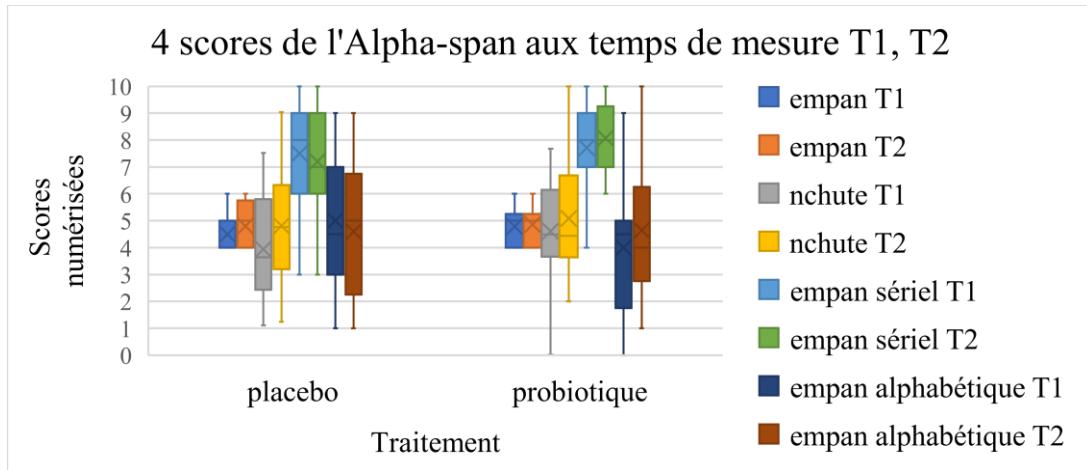


Figure 7. Les 4 scores à l'Alpha-Span : L'empan globale, la chute, le nombre de séries réussies en empan sériel immédiat et en empan alphabétique en fonction du traitement aux deux temps de mesures, sans les quatre participants évalués avec des erreurs dans le groupe probiotiques.

En annexe on trouvera toutes les analyses détaillées afin de représenter visuellement la distribution des données en fonction du traitement et des temps de mesures (Annexe 8). En observant les box plots (cf. *Figure 7*), les variations qui apparaissent sont extrêmement faibles. Il ne semble pas y avoir de différence de moyenne entre les différents scores et entre les groupes: le pattern observé a l'air similaire, si ce n'est une plus grande variation au sein du groupe probiotiques.

1.4 Biais attentionnels dans la tâche de détection de points

Pré traitement & Post traitement

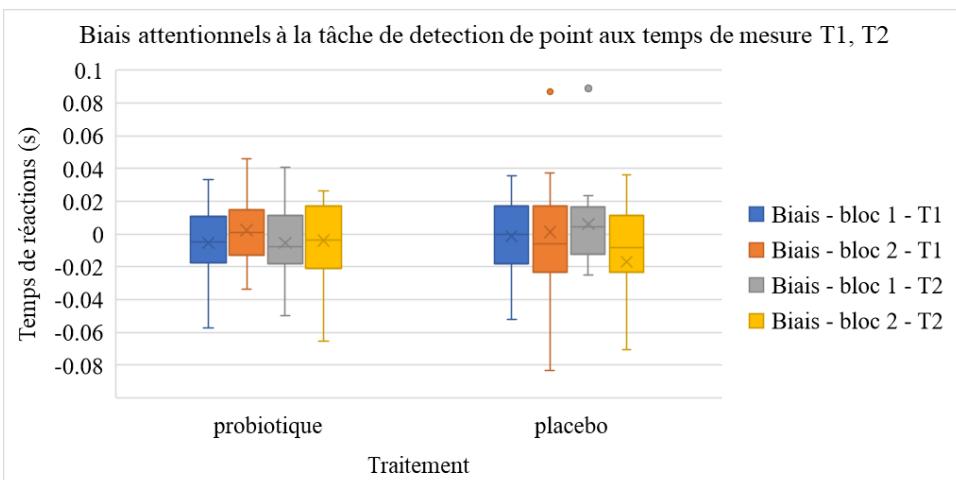


Figure 8. Calcul des biais attentionnels (Temps de réaction congruent – Temps de réaction incongruent) à la tâche de détection de points selon les 2 blocs en fonction du traitement pour les deux temps de mesures avec uniquement les essais réussis.

Les biais attentionnels (le temps de réaction dans la condition congruente moins le temps de réactions dans la condition incongruente) du groupe probiotiques sont similaires entre le bloc 1 au temps 1 ($M = -0.005$; $SD = 0.02$), le bloc 2 au temps 1 ($M = 0.002$; $SD = 0.02$), le bloc 1 au temps 2 ($M = -0.005$; $SD = 0.21$) ainsi que le bloc 2 au temps 2 ($M = -0.003$; $SD = 0.02$). Les biais attentionnels du groupe placebos sont également similaires entre le bloc 1 au temps 1 ($M = -0.001$; $SD = 0.02$), le bloc 2 au temps 1 ($M = 0.001$; $SD = 0.05$), bloc 1 au temps 2 ($M = 0.006$; $SD = 0.02$) ainsi que le bloc 2 au temps 2 ($M = -0.01$; $SD = 0.05$). En observant les « box plots » des biais attentionnels (cf. *Figure 8*), nous n'observons pas de différence entre les temps de réaction, quels que soient le bloc, le temps de passation et le traitement.

1.5 Questionnaire de changement perçu

Post traitement

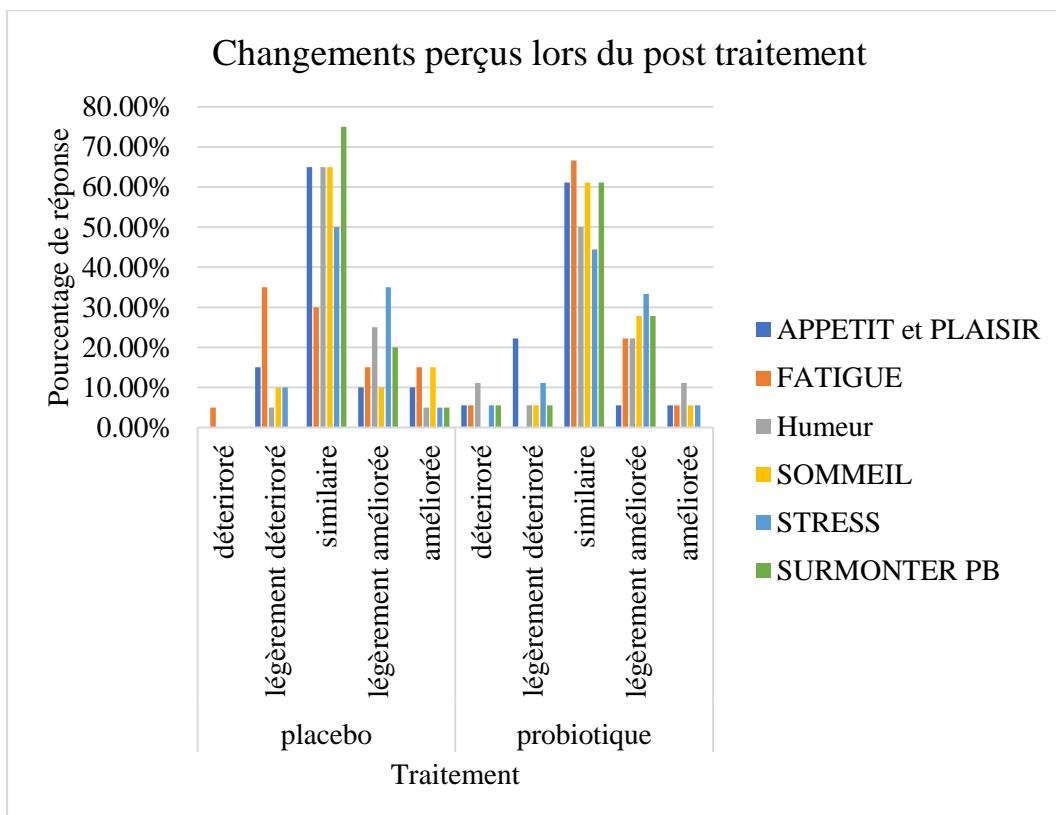


Figure 9. La somme des réponses pour les questions de changement perçu au niveau de l'appétit et du plaisir, de la fatigue, de l'humeur, de la qualité du sommeil, du niveau de stress ainsi que de la capacité à surmonter des problèmes.

Nous observons globalement une tendance à la similarité dans les réponses des deux groupes quant aux changements perçus (cf. *Figure 9*). En additionnant des variables qui sont indépendantes, on retombe sur une loi normale, comme le montre ce graphique. Néanmoins,

les réponses du groupe probiotiques semblent indiquer une perception du changement allant vers une légère amélioration sur ces différentes variables. Pour le groupe probiotiques, 22 % des participants rapportent une légère amélioration de leur niveau de fatigue et de leur humeur, 28 % pour le sommeil et la capacité à surmonter les problèmes et 32 % pour le stress. En revanche, l'appétit et le plaisir de manger n'est pas perçu comme s'améliorant, 5% de participants seulement rapportant une légère amélioration. Pour le groupe placebo, 35 % des participant rapportent une amélioration pour le stress, 25 % pour l'humeur et 20 % pour la capacité à surmonter les problèmes. Les autres variables, fatigue, appétit, plaisir de manger et sommeil sont en dessous des 15 %.

1.6 Analyse des prélevements

Les données n'étant pas normalement distribuées il est impossible d'appliquer un test paramétrique afin d'évaluer la modification du microbiote intestinal au cours du traitement. Des tests non paramétriques ont donc été appliqués par un collaborateur du laboratoire Ormendes. Le test bilatéral U Mann-Whitney a été utilisé pour déterminer la différence molécule par molécule entre les groupes au temps 1 puis au temps 2. 5 molécules se trouvent être significativement différentes entre les deux groupes au temps 1 et 5 autres le sont lors du temps 2, comme on peut l'observer dans les deux premières colonnes de la *figure 10*. Ensuite, le test des rangs signés de Wilcoxon a été appliqué pour chaque groupe séparément afin d'observer les variations entre les deux temps de mesure. La distribution de 3 molécules apparaît significativement influencée par le traitement entre le temps 1 et le temps 2 dans le groupe placebo tandis qu'il y en a 7 pour le groupe probiotiques (cf. *Figure 10*) et (Annexe 9).

Variable	Placebo T1vsTreated T1 pvalue	Placebo T2vsTreated T2 pvalue	Placebo T1vsT2 pvalue	Treated T1vsT2 pvalue
2-Aminobutyrate	0.908	0.364	0.616	0.035
Acetone	0.382	0.022	0.306	0.017
Alanine	0.035	0.161	0.372	0.492
Ethanol	0.680	0.680	0.006	0.017
Glutamate	0.028	0.161	0.170	0.831
Isobutyrate	0.987	0.046	0.420	0.002
Isopropanol	0.036	0.330	0.267	0.758
Isovalerate	0.373	0.039	0.349	0.019
Methanol	0.347	0.024	0.372	0.381
O-Acetyl carnitine	0.269	0.020	0.811	0.332
Phenylacetate	0.347	0.077	0.349	0.011
Sarcosine	0.072	0.632	0.028	0.478
Taurine	0.046	0.171	0.170	0.795
UDP-glucurote	0.013	0.609	0.004	0.287
Valerate	0.478	0.499	0.231	0.044

Figure 10. Les 15 molécules pour lesquelles les tendances entre les deux temps de mesures sont apparues comme significativement influencées par le traitement. Résultats fournis par le laboratoire Ormendes.

Nous observons donc une différence en concentration pour 15 métabolites associée à la prise du traitement. Notons que certains métabolites changent significativement seulement dans le groupe placebo. Même dans ce cas, nous pouvons faire l'hypothèse que l'action du traitement pourrait tendre à ce que l'on observe une variation opposée.

2. Analyses exploratoires approfondies

En l'absence d'effet observable sur les moyennes et les variations lors de l'analyse des données de l'étude avec l'outil « box-plot », nous changeons de tactique. Théoriquement, nous attendons que les différentes mesures au temps T1 puis au temps T2 pour les variables suivantes soient corrélées :

- La STAI Trait et Etat
- Les quatre scores obtenus à l'Alpha Span
- Les temps de réactions des biais attentionnels

La corrélation entre la STAI Trait T1 et celle T2 semble avérée avec un $R^2 = 0.73$ (cf. *Figure 11*) : il est donc possible de poursuivre notre analyse dans le cadre de l'hypothèse 2 qui repose sur cette variable. En revanche, nous n'explorerons pas l'anxiété état puisque qu'il n'y a pas de corrélation aux deux temps de mesures, on le constate avec un $R^2 = 0.19$ (cf. *Figure 12*).

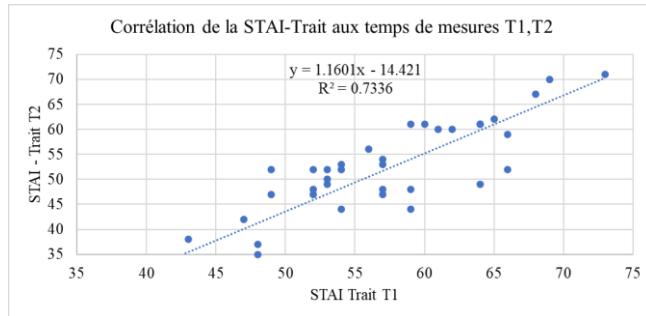


Figure 11. Corrélation entre le niveau d'anxiété Trait aux deux temps de mesures pour l'entièreté de l'échantillon.

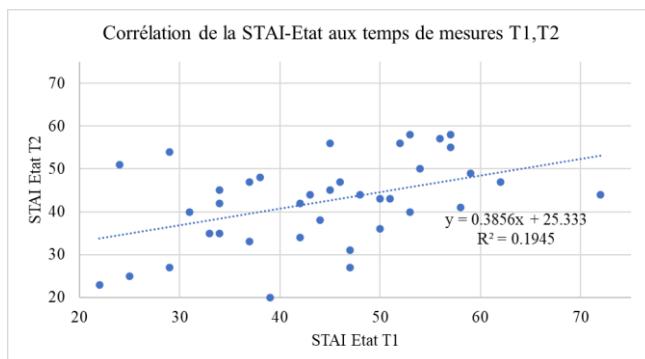


Figure 12. Corrélation entre le niveau d'anxiété Etat aux deux temps de mesures pour l'entièreté de l'échantillon.

Il en va de même dans la tâche de l'alpha span où nous observons une absence de corrélation entre les deux temps de mesure pour l'empan sériel immédiat avec un $R^2 = 0.34$ (cf. *Figure 13*) ainsi que pour l'empan alphabétique avec un $R^2 = 0.15$ (cf. *Figure 14*). Nous ne pouvons pas effectuer plus d'analyses sur ces données car l'absence de corrélation ne confirme pas que ces deux scores mesurent le même construit mnésique aux deux temps de mesures. Nous n'irons donc pas plus loin dans l'exploration de notre hypothèse 3.

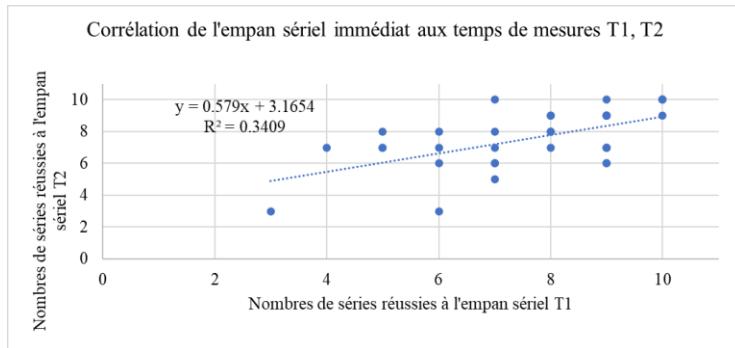


Figure 13. Corrélation de l'empan sériel immédiat aux deux temps de mesures – Sans les 4 observations mesurées avec une erreur.

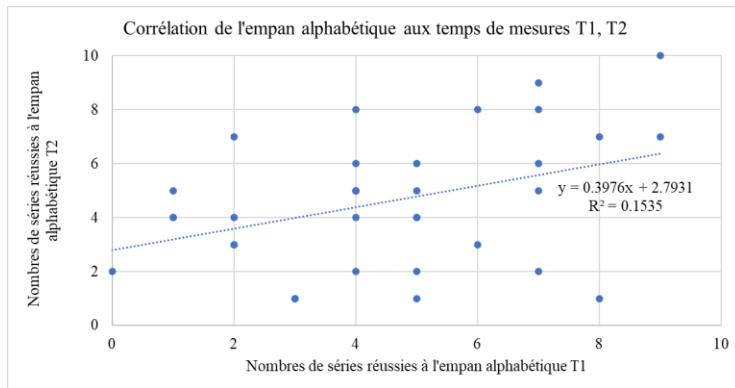


Figure 14. Corrélation de l'empan alphabétique aux deux temps de mesures – Sans les 4 observations mesurées avec une erreur.

Finalement, étant donné l'absence de corrélation entre les deux temps de mesure pour les temps de réactions des biais attentionnels avec un $R^2 = 0.06$ (cf. *Figure 15*), nous ne pouvons pas aller plus loin dans l'analyse de ces données. En effet, les données ne corrélant pas alors même qu'elles sont supposées mesurer le même construit, il n'est pas possible d'effectuer d'explorer l'hypothèse 4 portant sur les biais attentionnels.

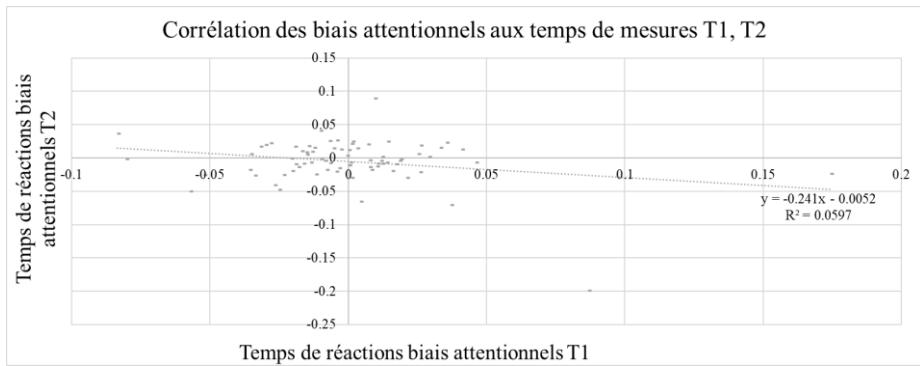


Figure 15. Corrélation des biais attentionnels (Congruent – Incongruent) aux deux temps de mesures pour l'entièreté de l'échantillon.

Néanmoins, nous trouvons que les temps de réaction globaux dans toutes les conditions et blocs confondus entre les deux temps de mesure sont corrélés et décidons d'approfondir pour observer s'il y a une différence entre le groupe probiotiques et le groupe placebos dans ces temps de réactions.

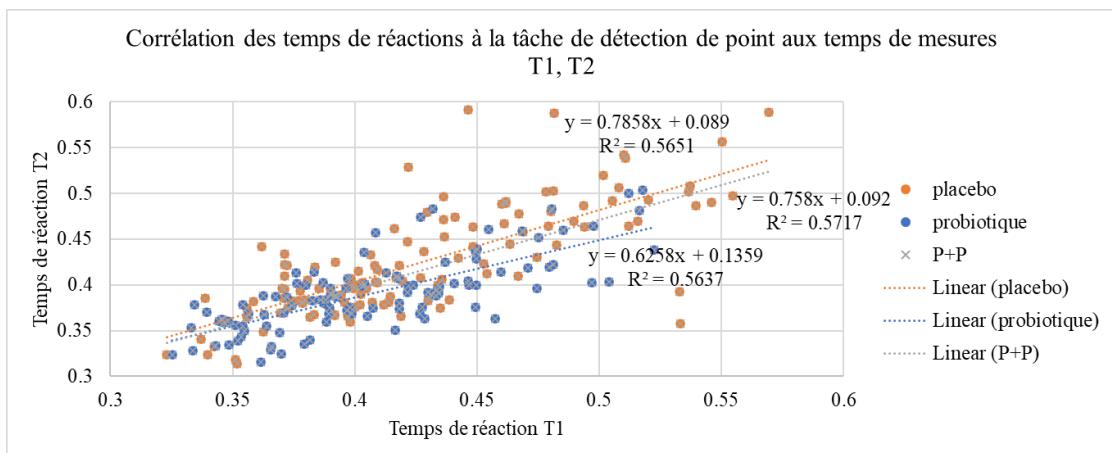


Figure 16. Corrélation des temps de réactions à la tâche de détection de points aux deux temps de mesures.

Nous effectuons une régression linéaire mathématique entre les deux temps de mesure pour les temps de réaction globaux. On observe une corrélation entre les temps de réaction au T1 et au T2 pour le groupe « placebos » avec un $R^2 = 0.565$, ainsi que pour le groupe « probiotiques » avec un $R^2 = 0.5637$. S'agissant de variables continues nous effectuons un test de Spearman qui infirme l'hypothèse H_0 selon laquelle il y aurait indépendance entre les temps de réaction au T1 et ceux du T2 pour l'entièreté du groupe (probiotiques + placebo) avec un $r = 0.75$, $p < 0.05$. Nous retrouvons cette corrélation pour le groupe placebos avec un $r = 0.75$, $p < 0.05$ ainsi que pour les groupes probiotiques avec un $r = 0.75$, $p < 0.05$. Cette corrélation nous permet donc de représenter valablement nos nuages de points par des droites

pour représenter les différents groupes : placebo, probiotiques, ou le groupe complet. On observe une diminution des temps de réaction pour les différents groupes mais nous ne pouvons pas conclure à une quelconque différence entre les groupes. Nous allons maintenant présenter le seul cas où la corrélation semble avérée dans le cadre de nos hypothèses.

2.1 Hypothèse 2 : L'influence de la prise de probiotiques sur l'anxiété

Nous effectuons une régression linéaire mathématique entre les deux temps de mesure pour le niveau d'anxiété Trait. On observe une corrélation entre le niveau d'anxiété au T1 et au T2 pour le groupe « placebos » avec un $R^2 = 0.789$ ainsi que pour le groupe « probiotiques » avec un $R^2 = 0.658$. Nous effectuons un test de corrélation de Spearman : l'hypothèse H0 selon laquelle il y aurait indépendance entre les scores à la STAI Trait T1 et les scores à la STAI Trait T2 est infirmée pour l'entiereté du groupe (probiotiques + placebo) avec un $r = 0.88$, $p < 0.05$. Nous retrouvons cette corrélation pour le groupe placebos avec un $r = 0.88$, $p < 0.05$ ainsi que pour les groupes probiotiques avec un $r = 0.76$, $p < 0.05$. Cela signifie que les variables aux deux temps de mesure sont bien corrélées pour les deux groupes. De manière général les participants semblent moins anxieux au T2 comme on l'observe sur le « box plot » (cf. *Figure 6*). Nous observons plus spécifiquement pour le groupe placebos une diminution globale avec une inversion pour les sujets avec un score d'anxiété très élevé, supérieur à 70 comme l'indique la pente de 1.33 combiné à la constante de – 22.89. En revanche, le groupe probiotiques voit une diminution indépendamment de son niveau d'anxiété au temps T1 comme on l'observe avec la constante de – 4.40 et la pente de 0.97 proche de 1.

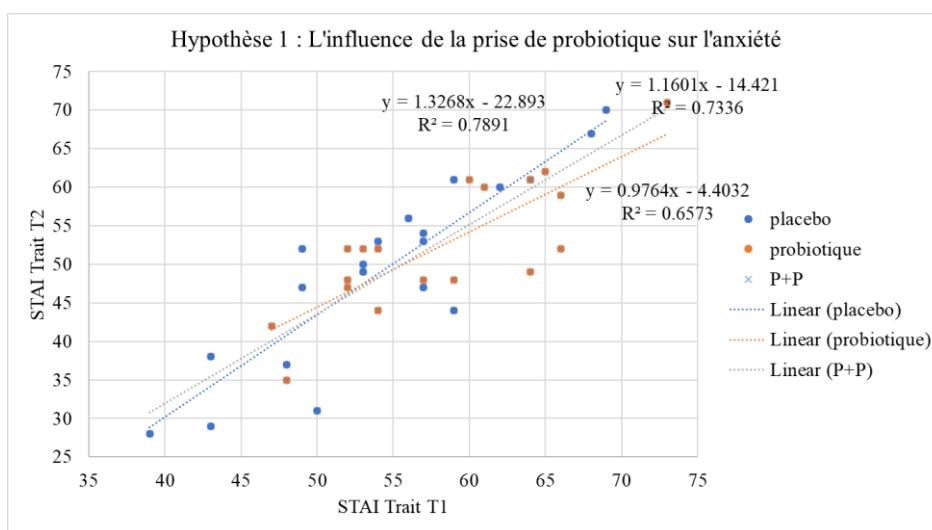


Figure 17. Niveau d'anxiété Trait au temps 1 en fonction du niveau d'anxiété Trait au temps 2 selon les groupes.

Pour aller plus loin, nous avons cherché à observer s'il y a des différences entre les hommes et les femmes. La littérature montrant que le sexe biologique peut exercer une influence spécifique sur le développement de certains troubles mentaux, sur la diversité et le fonctionnement du microbiote et qu'il pourrait participer à moduler l'effet des probiotiques (Jaggar et al., 2020). Nous effectuons donc une régression linéaire mathématique entre les deux temps de mesure en fonction du genre (cf *Figure 18* et *Figure 19*). On observe une corrélation entre le niveau d'anxiété Trait au T1 et au T2 pour le groupe « placebos » et « probiotiques » en fonction du sexe biologique. Nous effectuons un test de corrélation de Spearman qui infirme l'hypothèse H0 qu'il y a indépendance entre les scores à la STAI Trait T1 et les scores à la STAI Trait T2 à la fois pour le groupe des femmes et des hommes. Nous retrouvons cette corrélation chez les femmes pour le groupe placebos avec un $r = 0.79$, $p < 0.05$ et aussi pour le groupe probiotiques $r = 0.74$, $p < 0.05$. Puis également chez les hommes dans le groupe placebos $r = 0.94$, $p < 0.05$. En revanche, cette corrélation n'est pas significative pour le groupe probiotiques avec un $r = 0.71$, $p = 0.11$. Notons que l'échantillon des hommes est beaucoup plus réduit que celui des femmes.

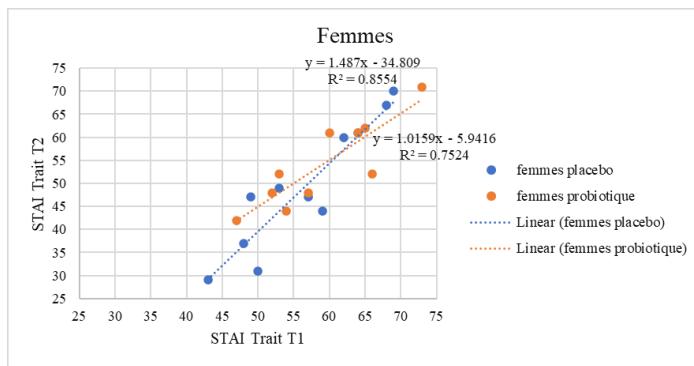


Figure 18. Niveau d'anxiété Trait au temps 1 en fonction du niveau d'anxiété Trait au temps 2 selon les groupes pour les femmes.

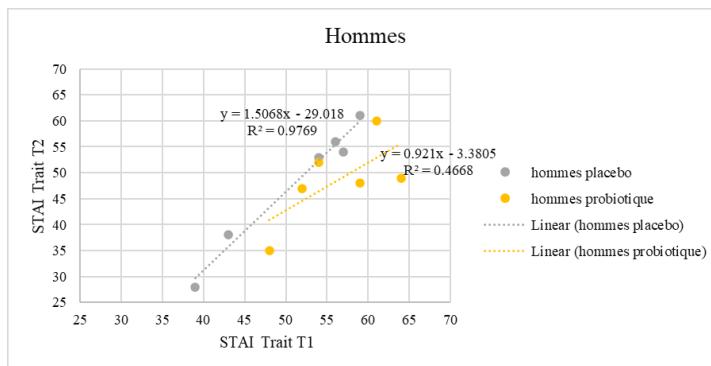


Figure 19. Niveau d'anxiété Trait au temps 1 en fonction du niveau d'anxiété Trait au temps 2 selon les groupes pour les hommes.

IV- Discussion et perspectives

1. Discussions des résultats

Dans cette recherche nous nous sommes intéressée à l'impact de la prise de probiotiques sur le niveau d'anxiété et les capacités cognitives. Le but de notre étude était d'observer si la prise de probiotiques pouvait diminuer l'anxiété et de ce fait participer à l'amélioration des capacités cognitives. Ainsi, nous avons fait le choix d'administrer plusieurs questionnaires et tâches à une population non diagnostiquée, mais avec un niveau d'anxiété auto-rapporté allant de léger à sévère. Les données que nous avons récoltées nous ont permis de répondre ou non aux différentes hypothèses que nous avions avancées. Nous allons maintenant voir l'interprétation de ces résultats pour chaque hypothèse. Puis nous verrons les limites et apports de notre étude ainsi que les perspectives pour l'avenir.

1.1 Hypothèse 1 : Effet de l'anxiété sur les capacités mnésiques

Lors de l'analyse de la corrélation entre les deux temps de mesure, nous observons que les scores au temps 1 de cette tâche ne corrèlent pas avec ceux du temps 2. Pourtant, une forme similaire de cet outil a été prouvée comme étant fiable dans sa mesure des capacités en mémoire de travail par Oberauer et collaborateurs (2000) chez de jeunes adultes en leur faisant passer la tâche deux fois dans un intervalle de quatre heures. Luo et collaborateurs (2013) rapportent cette tâche comme ayant une bonne validité dans sa mesure des capacités de mémoire de travail chez de jeunes adultes. Notre recherche ne permet pas de soutenir ces découvertes. Craiks et collaborateurs (2018), dans leur discussion, rapportent le fait que la taille de la corrélation paraît décliner à mesure que l'intervalle entre le test et le retest augmente. Dans notre étude, la durée entre le pré et le post test est de 45 jours, ce qui a pu influencer la fiabilité de cette tâche. Pourtant, Stuss et collaborateurs en (2007) obtiennent une corrélation de .61 alors que l'intervalle de test retest est de 3 mois, mais leur étude a été faite sur une population plus âgée. L'âge jouerait un rôle dans la fiabilité de cette tâche : celle-ci serait plus fiable pour les personnes âgées que pour les jeunes.

Ces constats soulèvent une autre question : est-ce que ce problème de reproductibilité est influencé par le manque d'expertise de l'expérimentatrice dans la passation de cette tâche ? Effectivement, lors des premières passations, l'expérimentatrice était novice et des erreurs ont été faites pour quatre participants, ce qui n'est pas le cas lors du deuxième temps puisqu'elle a acquis de l'expérience. Il est possible qu'un plus haut degré d'expertise dans la passation de cette tâche aurait évité l'introduction d'un biais, et permis de comparer les

résultats obtenus entre plusieurs temps de mesure. Le niveau d'expertise des expérimentateurs dans les expériences citées plus haut n'est pas précisé mais, au vu du nombre important d'études effectuées, comme c'est le cas pour l'équipe de Craiks et collaborateurs (2018), on peut légitimement penser qu'il est plus élevé et donc plus stable que dans notre expérience.

Du côté des participants, certains ont déclaré s'être entraînés pour le deuxième temps de passation, à répéter l'alphabet pour mieux réussir la tâche, ce qu'ils n'avaient pas été en mesure de le faire lors de la première passation puisqu'ils n'étaient pas au courant de la spécificité de la tâche. Le développement de stratégies pour mieux réussir des tâches d'empan complexe (comme celle de l'alpha span) s'inscrit dans l'effet de retest particulier aux tâches de mémoire de travail que Scharfen et collaborateurs (2018) décrivent dans leurs méta-analyses. De plus, ils rapportent qu'une tâche de mémoire de travail confronte les participants à une demande inhabituelle et peut augmenter l'anxiété. La familiarité à la tâche lors du deuxième temps de mesure diminue cette anxiété et participe à l'amélioration des performances. Cet effet pourrait aider à comprendre pourquoi nous ne retrouvons pas de corrélation entre les deux temps de mesure, puisque, les participants ne mobiliseraient pas les mêmes compétences lors du deuxième temps de mesure que lors du premier. Finalement, avec les données récoltées dans cette étude, potentiellement révélatrice des problèmes concernant la reproductibilité, nous ne pouvons conclure sur cette hypothèse.

1.2 Hypothèse 2 : La prise de probiotiques sur l'anxiété

Lors de l'analyse de corrélation entre les deux temps de mesure, nous observons que les scores au questionnaire auto rapporté d'anxiété trait au temps 1 corrèlent avec ceux du temps 2, ce qui nous permet d'explorer la relation entre le niveau d'anxiété et la prise de probiotiques. Notons que retrouver une corrélation entre les deux temps de mesure de la STAI Trait est encourageant pour la recherche en psychologie, puisque de nombreuses études l'utilisent en tant que mesure valide et fiable comme nous l'avons constaté lors de notre revue de littérature (Kelly et al., 2017 ; Hou et al., 2019 ; MacLeod et al., 2016 ; Takada et al., 2016 ; Vitasari et al., 2011 ; Zvielli et al., 2014). En revanche, nous ne retrouvons pas de corrélation significative pour l'anxiété état dans notre étude.

Étonnamment, nos résultats montrent que l'anxiété a tendance à diminuer avec le temps, quel que soit le groupe. Nous pourrions expliquer cela en rappelant le contexte de la crise sanitaire dans lequel cette étude a été menée, avec un relâchement des mesures entre le

temps 1 et le temps 2. L'arrivée des beaux jours a aussi pu participer à la diminution de l'anxiété que nous observons, bien que nous ayons tenté d'effectuer l'étude hors d'un changement de saison majeur : en effet, il a été montré sur le modèle animal qu'une différence dans la durée d'illumination est déterminante dans la modulation des symptômes anxieux et dépressifs (Yan et al., 2019). Plus spécifiquement, les sujets avec un bas niveau d'anxiété dans le groupe placebos sont ceux qui observent une plus forte diminution de leur score d'anxiété au deuxième temps de mesure. En revanche, pour les participants du groupe placebos avec un score d'anxiété élevé, supérieur à 60, cet effet semble s'inverser, avec des scores qui cessent de diminuer, voir même augmentent lors du deuxième temps de mesure.

Le plus intéressant dans le cadre de notre hypothèse est que les participants avec un haut niveau d'anxiété qui prennent des probiotiques semblent avoir une plus grande diminution de leur anxiété, observation qui n'est pas retrouvée dans le groupe placebos : cela pourrait indiquer que les personnes avec un haut niveau d'anxiété bénéficient plus particulièrement de la prise de probiotiques. Ces résultats semblent cohérents avec l'influence de la prise de probiotiques sur la diminution de l'anxiété auto-rapportée montrée dans d'autres études cliniques randomisées en double aveugle (Lew et al., 2019 ; Mohammadi et al., 2016 ; Takada et al., 2016). Notons qu'une différence de sexe a l'air d'apparaître comme modulatrice des effets dans la prise de probiotiques dans notre échantillon. Néanmoins, au vu de sa taille réduite, notamment pour le groupe des hommes avec uniquement 6 participants par groupe, nous ne pouvons pas tirer de conclusion sur ce point. Soulignons tout de même que certaines recherches, principalement précliniques, montrent une influence du sexe biologique sur le microbiote intestinal, comme le rapporte la méta-analyse de Jaggar et collaborateurs (2020). En revanche, les mécanismes ne sont pas encore compris sur l'effet modulateur que le sexe biologique aurait dans la prise de probiotiques chez l'humain.

De plus, lors de l'analyse métabolomique de nos échantillons, une altération de certaines molécules est trouvée en fonction du traitement (Annexe 9). Rappelons que l'analyse métabolomique est effectuée sur les 25 % de matière solide des selles, composée des productions de nos micro-organismes et aussi de ce que nous ne pouvons pas digérer (Britannica, 2015). Jäger et collaborateurs (2020) trouvent que l'administration de probiotiques participe à l'absorption de plusieurs acides aminés issus de protéines végétales. Ma et collaborateurs (2021) montrent que la consommation de probiotiques permet d'alléger le stress et les symptômes anxieux chez l'humain. Lors de l'analyse métabolomique de leurs échantillons, ils trouvent une augmentation d'acide gras à chaîne courte, d'acide gamma-

aminobutyrique et d'autres métabolites neuro-actives pour le groupe probiotiques. Actuellement, le lien entre les changements dans le niveau d'anxiété et ceux observés dans le métabolome repose sur des corrélations. Nous voyons ici l'importance d'approfondir les études dans ce champ de recherche afin d'avoir une meilleure compréhension de ce que nous observons et de pouvoir établir des liens de cause à effet.

Précisons que l'effet potentiel de la prise de probiotiques sur l'anxiété n'est qu'une observation dans notre échantillon et qu'il est impossible de le généraliser étant donné les limitations de notre étude que nous détaillerons plus tard.

1.3 Hypothèse 3 : Impact de la prise de probiotiques sur les capacités mnésiques

Nous venons de le montrer dans le cadre de l'hypothèse 1, les scores à la tâche de l'Alpha Span ne corrèlent pas aux deux temps de mesure. Nous ne pouvons donc pas aller plus loin pour explorer l'influence des probiotiques sur les capacités mnésiques.

1.4 Hypothèse 4 : Impact de la prise de probiotiques sur les biais attentionnels

Lors de l'analyse de la corrélation, nous observons que les scores au temps 1 pour le biais attentionnel ne corrèlent pas avec les scores de biais attentionnel obtenus au temps 2 dans la tâche de détection de point. Pourtant, un calcul similaire a été montré comme mesurant bien l'hétérogénéité des biais attentionnels dans une tâche de détection de point avec des stimulus émotionnels analogues (Zvielli et al. 2014). Néanmoins, il est possible que nous ne retrouvions pas de résultat du fait que notre tâche n'ait pas été validée, nous ne sommes pas certains qu'elle mesure bien ce que nous postulions qu'elle mesure. Pour nous assurer de cela, nous aurions pu contacter ces chercheurs et réutiliser leur tâche validée afin d'observer s'il y a une reproductibilité dans un autre contexte, et que l'absence d'effet ne repose pas uniquement sur la façon dont la tâche a été réalisée.

Une autre possibilité quant à l'absence de corrélation repose sur l'existence de l'effet lui-même. Actuellement, une grande controverse existe dans la littérature quant à la présence de biais attentionnels chez les personnes anxieuses, comme le montre la revue de Bar-Haim et collaborateurs (2007) en citant certaines études qui ne retrouvent pas de biais. Une solution semblait être de développer un nouveau calcul, mais peut-être que cet effet est moins présent que la littérature le montre. Effectivement, cette controverse serait explicable en partie par les biais de publications qui sont nombreux dans le domaine de la psychologie. Les recherches dont les résultats sont positifs sont facilement publiées, alors que celles dont les résultats sont négatifs ne le sont pas (Francis., 2012). Soulignons que l'absence d'effet correspond pourtant

à un résultat tout aussi intéressant que sa présence. Dans une revue de littérature, Kruijt et collaborateurs (2019) expliquent qu'une petite taille d'échantillon, l'utilisation excessive d'échantillon semblables, la faible fiabilité des tâches ainsi que les potentiels biais de publications ont pu contribuer à ce que ce domaine ait la ferme impression que le biais attentionnel des personnes anxieuses envers la menace était établi, notamment lors du développement de traitements pour la modification de ces biais. En réalité, la base des preuves n'était pas aussi solide que ce domaine de recherche le supposait et n'est toujours pas confirmée. Un autre problème qui participe à la difficulté de la reproductibilité de cet effet concerne la crise dans l'utilisation de la significativité statistique que Sterling avait déjà prédit il y a maintenant 60 ans en mettant l'accent sur la publication de conclusions erronées provenant d'erreurs de type 1 (Amrhein et al., 2019 ; Sterling., 1956). Cette crise consiste dans le fait que les résultats non significatifs sont non-publiés, alors que l'on assiste à une sur-publication des résultats significatifs basés sur des erreurs dans la compréhension et l'utilisation d'indices statistiques tels que la *p valeur* (Bishop, 2008). Finalement, avec les données récoltées dans cette étude, potentiellement révélatrice des problèmes concernant la crise de la reproductibilité en psychologie, nous ne pouvons conclure sur cette hypothèse.

2. Limites et apports de l'étude

Notre étude présente de nombreuses limitations, une des plus importantes étant notre petite taille d'échantillon, réduit une seconde fois, lorsque nous le séparons pour observer un effet du sexe biologique. La distribution de nos données montre un effet de sélection de l'échantillon liée au hasard, avec la moyenne du groupe probiotique qui est dès le départ plus élevé pour les scores d'anxiété, comparée à celle du groupe placebo. Pour éviter cet effet de sélection liée au hasard, nous aurions dû apparter les participants en fonction du sexe, de l'âge et aussi de leur niveau d'anxiété. Nous ne nous attendions pas à ce qu'il y ait une différence aléatoire aussi grande entre le groupe probiotiques et placebos. Nous ne retrouvons pas de distribution normale dans nos données sauf pour le questionnaire d'anxiété trait. Cette absence de normalité peut reposer sur des lacunes dans la mesure de nos variables, notamment les erreurs de passations dans la tâche de l'alpha-span et le fait que les mesures utilisées n'étaient pas toutes validées et fiables, comme nous l'avons expliqué lors de la discussion dans nos hypothèses 1, 3 et 4.

Le contexte particulier dans lequel notre étude a eu lieu est aussi une limite importante qui a pu contribuer à la diminution du niveau d'anxiété des participants,

notamment avec l'assouplissement des mesures de restriction en lien avec la crise sanitaire qui a eu lieu durant l'étude. Notre échantillon est relativement homogène et les participants intégrés dans l'étude présentaient probablement des biais d'auto-sélection et de volontariat. Le premier biais repose sur les méthodes traditionnelles de recrutement, lesquelles attirent des participants qui ne sont pas nécessairement représentatifs de la population, ce qui empêche la généralisation des résultats (Young et al., 2020). Notre méthode de recrutement correspond à ces méthodes traditionnelles, même si nous ne nous sommes pas limités à des étudiants. En effet, seuls les sujets qui ont décidé de nous contacter et ont accepté d'effectuer un auto-prélèvement ont finalement participé. Nous ne pouvons donc pas savoir ce qu'il en est des personnes qui ne nous ont jamais contactés et celle qui ont refusé de participer lors de l'explication de l'auto-prélèvement. Le deuxième biais repose sur la différence observée entre les personnes bénévoles pour participer à une étude et celle qui ne le sont pas. En effet, des études montrent que ces personnes ont des modes de vie privilégiés et des traits de personnalité différents de ceux qui ne se portent pas volontaires ou qui abandonnent l'expérience avant sa fin (Lönnqvist et al., 2007 ; Jordan et al., 2013). Notre échantillon n'échappe pas à ce biais de volontariat, puisqu'il n'y a aucune rémunération. De plus, Brall et collaborateurs (2021) rapportent que la motivation de participer à une étude sur la santé impliquant une récolte d'échantillon biologique chez des résidents en Suisse est plus élevée chez les jeunes, ayant un haut niveau d'éducation, non religieux, et avec un parcours dans le milieu de la santé. Ce profil correspond à la majorité des participants de cette étude. Notre sujet a dû attirer et motiver des personnes à participer qui en avaient déjà entendu parler, ce qui peut refléter un niveau d'éducation et de vie élevé ainsi qu'une confiance dans la recherche scientifique. Nous pouvons penser que ce n'est pas le cas des personnes qui ne se sont pas portées volontaires même s'il y a probablement d'autres raisons que nous ignorons. Les personnes bénévoles étant particulières, cela engendre un biais dans les résultats obtenus et empêche la généralisation à l'entier de la population.

Trouver une diminution des scores d'anxiété uniquement pour les participants hautement anxieux du groupe probiotiques nous laisse penser qu'il est pertinent de poursuivre la recherche dans ce domaine. Notre observation n'est pas statistiquement significative et n'est donc absolument pas généralisable à l'entiereté de la population aux vues des limitations détaillées ci-dessus. Pour pouvoir généraliser, il faudrait reproduire plusieurs fois des études similaires avec des échantillons plus grands et une méthodologie plus rigoureuse.

Néanmoins, cette étude présente des pistes encourageantes pour continuer d'explorer l'effet des probiotiques sur l'anxiété. Notamment, nous observons que l'effet de la prise de probiotiques a l'air différent en fonction du sexe biologique, ce qui est rapporté dans des études précliniques et reste encore à établir chez l'humain (Jaggar et al., 2020 ; Surzenko et al., 2020). Nous observons aussi une perturbation du métabolome fécal après la prise de probiotiques et constatons qu'il manque encore des éléments pour comprendre comment celle-ci influence la composition du microbiote intestinal (O'Connell et al., 2020). Plus spécifiquement pour l'effet de la prise de probiotiques sur l'anxiété, un lien de cause à effet entre la composition du métabolome fécal et l'anxiété reste encore à établir d'après ce que nous trouvons dans la littérature (Ma et al., 2021 ; Malan-Muller et al., 2018). Approfondir ces domaines de recherche paraît primordial pour avoir une meilleure compréhension de l'influence des probiotiques sur l'anxiété et pour généraliser ces découvertes à la population puis potentiellement développer des traitements personnalisés.

3. Perspectives pour la recherche et la clinique

Restons attentifs au fait que les probiotiques utilisés dans cette étude et dans d'autres, qui montrent des effets particuliers sur la santé, ont une composition spécifique et il n'est pas possible de généraliser leurs effets à tout type de probiotiques présent sur le marché (de Simone, 2019). De plus, la validation des effets bénéfiques des probiotiques dans des déclarations sur la santé approuvée par les autorités de régulation du marché et comprises par le consommateur est une responsabilité conjointe des scientifiques, des autorités régulatrices, de l'industrie alimentaire et nutritionnelle ainsi que des consommateurs (Rijkers et al., 2011). Ce champ de recherche a cruellement besoin d'études randomisées et contrôlées qui rapportent les effets néfastes que pourrait engendrer la prise de probiotiques, sans quoi il n'est pas possible d'établir que ces interventions sont sûres (Bafeta et al., 2018).

Pour pouvoir progresser dans la recherche, nous avons besoin de mettre ensemble nos connaissances pluridisciplinaires pour créer des méthodologies plus robustes basées sur des outils stables. C'est dans cette perspective que s'inscrit le mouvement de la reproductibilité scientifique né de la crise de réplication observée en sciences au début des années 2000. Le but de ce mouvement est de promouvoir la transparence dans le développement d'outils adéquats permettant de renforcer la réplicabilité des études. En effet, la plupart des scientifiques ne peuvent pas répliquer les études de leurs pairs notamment à cause de la mauvaise utilisation et interprétation des méthodes statistiques, la généralisation d'une faible

puissance statistique, le manque de transparence au niveau méthodologique ainsi que les biais de publication (França & Monserrat., 2019). Nous avons expérimenté cette crise dans notre travail, notamment dans le cas de la tâche de biais attentionnel où de multiples publications ont eu lieu, mais il n'existe pas forcément de tâche validée et fiable en libre accès afin de pouvoir reproduire les découvertes. Il y a de grandes variations entre les tâches utilisées qui engendrent plus de discussion sur la qualité de la tâche comme élément empêchant de retrouver l'effet plutôt que sur la force de l'effet lui-même. Ce manque d'outils méthodologiques commun perturbe ainsi les capacités de reproduire les résultats.

L'utilisation de la STAI dans notre étude, nous donne un contre-exemple. Actuellement facile à trouver en libre accès sur internet, ce questionnaire est utilisé très fréquemment dans de nombreuses études en tant qu'outil valide et fiable permettant d'observer une reproductibilité des résultats (Kelly et al., 2017 ; Hou et al., 2019 ; MacLeod et al., 2016 ; Takada et al., 2016 ; Vitasari et al., 2011 ; Zvielli et al., 2014). Finalement, développer des outils pour moduler les contraintes de la cognition humaine, inhérentes à la distorsion dans tous les stades du processus de publication, paraît aussi important pour résoudre cette crise de la reproductibilité (Bishop., 2020). Ce n'est pas parce qu'on voit un effet qu'il y en a un, et l'inverse est vrai : ce n'est pas parce qu'aucun effet n'a été trouvé qu'il n'y en a pas.

Finalement, le fonctionnement de notre société moderne provoque un changement dans les habitudes alimentaires, avec l'omniprésence d'aliments peu couteux, très appétissants et riches en calories. Ces derniers peuvent faire changer la balance vers une alimentation hédonique par le biais de mécanismes centraux, avec la perturbation des signaux dopaminergiques et intestinaux, avec l'activation du système immunitaire, la modification du microbiote intestinal ainsi que du métabolome (Gupta et al., 2020) ; Phénomènes visibles mondialement avec l'augmentation de l'obésité globale et des problèmes de santé qui découlent de cette alimentation (World Health Organization, 2021). Allier l'utilisation de probiotiques avec des prébiotiques (aliments ayant la capacité de favoriser la croissance de certains micro-organismes bénéfique pour l'hôte) augmenterait l'effet des probiotiques et participerait à l'amélioration de la santé globale (Markowiak & Slizewska., 2017). L'addition de ces éléments induit un changement profond du régime alimentaire qui a d'autant plus d'effet si elle est cumulée à l'augmentation de l'activité physique qui par ailleurs, est largement stimulée par un environnement plus vert (Grant & Baker., 2017 ; Rook, 2013). Il se trouve que ces deux dernières choses sont connues pour être en constante diminution dans nos sociétés modernes, avec une augmentation de la sédentarité et des espaces construits, ce

qui impacte notre santé (Hoisington et al., 2015 ; Park et al., 2020). Des changements de modes de vie arriveront uniquement si les priorités dans la recherche, les organisations et le système éducatif changent pour promouvoir un système de santé unique. C'est ce qu'expliquent Flandroy et collaborateurs (2018) en demandant instamment que le lien entre la santé environnementale et sa relation avec la culture et les habitudes de l'être humain soit pris en compte dans les décisions sociétales. Ces exemples de combinaison d'outils participant à une amélioration de la santé permettent de constater qu'une approche holistique pour aider les patients paraît être la plus adéquate. En réalité, l'innovation n'est qu'apparente, puisqu'une telle approche est déjà appliquée dans la médecine chinoise traditionnelle depuis des millénaires (Keji & Hao., 2003). Néanmoins, certaines choses s'oublient parfois avec le temps. Nous conclurons en soulignant l'importance de partager et d'unir les savoirs, quels que soient les professions et le mode de pratique, pour contribuer à l'amélioration de la recherche, de la prise en charge et du bien-être de la population.

V- Bibliographie

- Abautret-Daly, Á., Dempsey, E., Parra-Blanco, A., Medina, C., & Harkin, A. (2018). Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 30(5), 275–296. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.3>
- Aiello, L. C., & Wheeler, P. (1995). The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Current Anthropology*, 36(2), 199–221.
- Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., Cooper, N. R., Eikelenboom, P., Emmerling, M., Fiebich, B. L., Finch, C. E., Frautschy, S., Griffin, W. S., Hampel, H., Hull, M., Landreth, G., Lue, L., Mrak, R., Mackenzie, I. R., ... Wyss-Coray, T. (2000). Inflammation and alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 21(3), 383–421. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00124-x](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00124-x)
- Alcock, J., Maley, C. C., & Aktilipis, C. A. (2014). Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 36(10), 940–949. <https://doi.org/10.1002/bies.201400071>
- Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2016). Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*, 6(11), 939–939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- Allman, J.M. (1999) *Evolving Brains*. Scientific American Library (68).
- Amrhein, V., et al. (2019). Retire statistical significance. *Nature*, 567, 305-307. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9>
- Ananthakrishnan, A. N., Bernstein, C. N., Iliopoulos, D., Macpherson, A., Neurath, M. F., Ali, R. A. R., Vavricka, S. R., & Fiocchi, C. (2018). Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 39–49. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.136>

- Anglin, R., Surette, M., Moayyedi, P., & Bercik, P. (2015). Lost in translation: The gut microbiota in psychiatric illness. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 60(10), 460–463. <https://doi.org/10.1177/070674371506001007>
- Armario, A. (2006). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: What can it tell us about stressors? *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 5(5), 485–501. <https://doi.org/10.2174/187152706778559336>
- Arnoriaga-Rodríguez, M., Mayneris-Perxachs, J., Burokas, A., Contreras-Rodríguez, O., Blasco, G., Coll, C., Biarnés, C., Miranda-Olivos, R., Latorre, J., Moreno-Navarrete, J.-M., Castells-Nobau, A., Sabater, M., Palomo-Buitrago, M. E., Puig, J., Pedraza, S., Gich, J., Pérez-Brocal, V., Ricart, W., Moya, A., ... Fernández-Real, J. M. (2020). Obesity impairs short-term and working memory through gut microbial metabolism of aromatic amino acids. *Cell Metabolism*, 32(4), 548-560. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.09.002>
- Axelsson, P. B., Petersen, A. H., Hageman, I., Pinborg, A. B., Kessing, L. V., Bergholt, T., Rasmussen, S. C., Keiding, N., Clausen, T. D., & Løkkegaard, E. C. L. (2020). Is cesarean section a cause of affective disorders ? A national cohort study using sibling designs. *Journal of Affective Disorders*, 265, 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.046>
- Bajaj, J. S., Heuman, D. M., Sanyal, A. J., Hylemon, P. B., Sterling, R. K., Stravitz, R. T., Fuchs, M., Ridlon, J. M., Daita, K., Monteith, P., Noble, N. A., White, M. B., Fisher, A., Sikaroodi, M., Rangwala, H., & Gillevet, P. M. (2013). Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic Encephalopathy. *PLOS ONE*, 8(4) e60042 . <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060042>
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 327–335.
- Bar-Haim, Y., Lamy, D., Pergamin, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bulletin*, 133(1), 1–24. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>

- Bateson, M., Brilot, B., & Nettle, D. (2011). Anxiety: An evolutionary approach. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 56(12), 707–715.
<https://doi.org/10.1177/070674371105601202>
- Belleville, S., Rouleau N., Caza N. (1998) Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory and Cognition*, 26 (3), 572-583.
- Belon, J.-P. (2019). L'anxiété et les troubles anxieux. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(590), 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.09.005>
- Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., Deng, Y., Blennerhassett, P., Macri, J., McCoy, K. D., Verdu, E. F., & Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 141(2), 599–609.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>
- Bernardi, J. R., Pinheiro, T. V., Mueller, N. T., Goldani, H. A. S., Gutierrez, M. R. P., Bettoli, H., Moura da Silva, A. A., Barbieri, M. A., & Goldani, M. Z. (2015). Cesarean delivery and metabolic risk factors in young adults: A Brazilian birth cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(2), 295–301.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105205>
- Bested, A. C., Logan, A. C., & Selhub, E. M. (2013). Intestinal microbiota, probiotics and mental health: From Metchnikoff to modern advances: Part I – autointoxication revisited. *Gut Pathogens*, 5, 5. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-5>
- Binda, S., Hill, C., Johansen, E., Obis, D., Pot, B., Sanders, M. E., Tremblay, A., & Ouwehand, A. C. (2020). Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1662.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01662>
- Bioque, M., González-Rodríguez, A., García-Rizo, C., Cobo, J., Monreal, J. A., Usall, J., Soria, V., & Labad, J. (2021). Targeting the microbiome-gut-brain axis for improving cognition in schizophrenia and major mood disorders: A narrative review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105, 1101303.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110130>

Bishop, D. V. (2020). The psychology of experimental psychologists: Overcoming cognitive constraints to improve research: The 47th sir Frederic Bartlett lecture. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 73(1), 1–19.
<https://doi.org/10.1177/1747021819886519>

Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>

Bonaz, B., Sinniger, V., & Pellissier, S. (2017). The vagus nerve in the neuro-immune axis: Implications in the pathology of the gastrointestinal tract. *Frontiers in Immunology*, 8, 1452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01452>

Borchers, A. T., Selmi, C., Meyers, F. J., Keen, C. L., & Gershwin, M. E. (2009). Probiotics and immunity. *Journal of Gastroenterology*, 44(1), 26–46.
<https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>

Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine*, 20(9), 509–518.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>

Boudon-Millot, V. (2016). “Que ton alimentation soit ta meilleure médecine !” ou la fortune exceptionnelle d'un adage pseudo-hippocratique (De alimento 19). *Revue des Études Grecques*, 129(2), 329–348. <https://doi.org/10.3406/reg.2016.8419>

Brall, C., Berlin, C., Zwahlen, M., Ormond, K. E., Egger, M., & Vayena, E. (2021). Public willingness to participate in personalized health research and biobanking: A large-scale Swiss survey. *PLOS ONE*, 16(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249141>

Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., Korecka, A., Bakocevic, N., Ng, L. G., Kundu, P., Gulyás, B., Halldin, C., Hultenby, K., Nilsson, H., Hebert, H., Volpe, B. T., Diamond, B., & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*, 6(263). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>

Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates

emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050–16055. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>

Bretler, T., Weisberg, H., Koren, O., & Neuman, H. (2019). The effects of antipsychotic medications on microbiome and weight gain in children and adolescents. *BMC Medicine*, 17(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1346-1>

Britannica, T. Editors of Encyclopaedia (2015, January 8). Feces. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/feces>

Brosschot, J. F., Verkuil, B., & Thayer, J. F. (2016). The default response to uncertainty and the importance of perceived safety in anxiety and stress: An evolution-theoretical perspective. *Journal of Anxiety Disorders*, 41, 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.04.012>

Bruce-Keller, A. J., Salbaum, J. M., & Berthoud, H.-R. (2018). Harnessing gut microbes for mental health: Getting from here to there. *Biological Psychiatry*, 83(3), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.014>

Buffington, S. A., Viana Di Prisco, G., Auchtung, T. A., Ajami, N. J., Petrosino, J. F., & Costa-Mattioli, M. (2016). Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*, 165(7), 1762–1775. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.001>

Bull, M. J., & Plummer, N. T. (2014). Part 1: The human gut microbiome in health and disease. *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)*, 13(6), 17–22.

Butler, M. I., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2019a). Man and the microbiome: A new theory of everything? *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 371–398. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095432>

Butler, M. I., Mörkl, S., Sandhu, K. V., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2019b). The gut microbiome and mental health: what should we tell our patients?: Le microbiote intestinal et la santé mentale : que devrions-nous dire à nos patients? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(11), 747–760. <https://doi.org/10.1177/0706743719874168>

Bystritsky, A. (2006). Treatment-resistant anxiety disorders. *Molecular Psychiatry*, 11(9), 805–814. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001852>

- Carleton, R. N. (2012). The intolerance of uncertainty construct in the context of anxiety disorders: Theoretical and practical perspectives. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(8), 937–947. <https://doi.org/10.1586/ern.12.82>
- Carlson, A. L., Xia, K., Azcarate-Peril, M. A., Goldman, B. D., Ahn, M., Styner, M. A., Thompson, A. L., Geng, X., Gilmore, J. H., & Knickmeyer, R. C. (2018). Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biological Psychiatry*, 83(2), 148–159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.021>
- Carlson, J. M., & Fang, L. (2020). The stability and reliability of attentional bias measures in the dot-probe task: Evidence from both traditional mean bias scores and trial-level bias scores. *Motivation and Emotion*, 44(5), 657–669. <https://doi.org/10.1007/s11031-020-09834-6>
- Ceschi, G., Zermatten, A., & Van der Linden, M. (2008). Processus et contenus cognitifs dans l'anxiété normale et pathologique (pp. 9-54). In M. Van der Linden & G. Ceschi (Eds.). *Traité de Psychopathologie Cognitive : Etats psychopathologiques* (Tome 2). Marseille: Solal.
- Chen, Y., Michalak, M., & Agellon, L. B. (2018). Importance of nutrients and nutrient metabolism on human health. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 91(2), 95–103.
- Cicéron, M. T. (1873). *Cicéron, Tusculanes*. (J. Matter, J. Pierrot, L. Chevalier et A. Périgaud, Trad.) (ouvrage initialement publié en 45 av. J.C)
- Conrad, C. D. (2008). Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: The glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Reviews in the Neurosciences*, 19(6), 395–411. <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2008.19.6.395>
- Corano Scheri, G., Fard, S. N., Schietroma, I., Mastrangelo, A., Pinacchio, C., Giustini, N., Serafino, S., De Girolamo, G., Cavallari, E. N., Statzu, M., Laghi, L., Vullo, A., Ceccarelli, G., Vullo, V., & d'Ettorre, G. (2017). Modulation of tryptophan/serotonin pathway by probiotic supplementation in human immunodeficiency virus-positive patients: Preliminary results of a new study approach. *International Journal of Tryptophan Research*, 10. <https://doi.org/10.1177/1178646917710668>

- Craik, F. I. M., Bialystok, E., Gillingham, S., & Stuss, D. T. (2018). Alpha span: A measure of working memory. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale*, 72(3), 141. <https://doi.org/10.1037/cep0000143>
- Crocq, M.-A. (2015). A history of anxiety: From Hippocrates to DSM. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 319–325.
- Cussotto, S., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2018). The Neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: A behavioural perspective. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 51, 80–101. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.04.002>
- D'Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 451(Pt A), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.003>
- Daneman, R., & Rescigno, M. (2009). The gut immune barrier and the blood-brain barrier: Are they so different? *Immunity*, 31(5), 722–735. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.012>
- Davies, S. J. C., & Allgulander, C. (2013). Anxiety and cardiovascular disease. *Anxiety Disorders*, 29, 85–97. <https://doi.org/10.1159/000351945>
- Davis, C. D. (2016). The gut microbiome and its role in obesity. *Nutrition Today*, 51(4), 167–174. <https://doi.org/10.1097/NT.0000000000000167>
- de Clercq, N. C., Frissen, M. N., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2017). Gut microbiota and the gut-brain axis: New insights in the pathophysiology of metabolic syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 79(8), 874–879. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000495>
- de Kermadec, H. (2009). *Effets du stress sur la perméabilité nasale : étude prospective sur 12 sujets sains*. Thèse, Paris XII.
- De Nicola, A. F., Meyer, M., Guennoun, R., Schumacher, M., Hunt, H., Belanoff, J., de Kloet, E. R., & Gonzalez Deniselle, M. C. (2020). Insights into the therapeutic potential of glucocorticoid receptor modulators for neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062137>

- de Quervain, D. J.-F., Aerni, A., Schelling, G., & Roozendaal, B. (2009). Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 30(3), 358–370. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2009.03.002>
- de Rover, M., Pironti, V. A., McCabe, J. A., Acosta-Cabronero, J., Arana, F. S., Morein-Zamir, S., Hodges, J. R., Robbins, T. W., Fletcher, P. C., Nestor, P. J., & Sahakian, B. J. (2011). Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: A functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. *Neuropsychologia*, 49(7), 2060–2070. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.037>
- de Simone, C. (2019). The unregulated probiotic market. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(5), 809–817. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.018>
- de Weerth, C. (2017). Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 83, 458–471. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016>
- Dennis-Tiwary, T. A., Roy, A. K., Denefrio, S., & Myruski, S. (2019). Heterogeneity of the anxiety-related attention bias: A review and working model for future research. *Clinical Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 7(5), 879–899. <https://doi.org/10.1177/2167702619838474>
- Devanarayana, N. M., & Rajindrajith, S. (2010). Association between constipation and stressful life events in a cohort of Sri Lankan children and adolescents. *Journal of Tropical Pediatrics*, 56(3), 144–148. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmp077>
- Dieterle, F., Ross, A., Schlotterbeck, G., & Senn, H. (2006). Probabilistic quotient normalization as robust method to account for dilution of complex biological mixtures. Application in ¹H NMR metabonomics. *Analytical Chemistry*, 78(13), 4281–4290. <https://doi.org/10.1021/ac051632c>
- Doré, J., & Corthier, G. (2010). The human intestinal microbiota. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, 34(1), 7–15. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70015-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70015-4)
- Duits, P., Cath, D. C., Lissek, S., Hox, J. J., Hamm, A. O., Engelhard, I. M., Hout, M. A. van den, & Baas, J. M. P. (2015). Updated meta-analysis of classical fear conditioning in

- the anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 32(4), 239–253. <https://doi.org/10.1002/da.22353>
- Dunn, A. B., Jordan, S., Baker, B. J., & Carlson, N. S. (2017). The maternal infant microbiome: Considerations for labor and birth. *The American Journal of Maternal Child Nursing*, 42(6), 318–325. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000373>
- Dutton, P. V., Furnell, J. R. G., & Speirs, A. L. (1985). Environmental stress factors associated with toddler's diarrhoea. *Journal of Psychosomatic Research*, 29(1), 85–88. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(85\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90011-X)
- Duvallet, C., Gibbons, S. M., Gurry, T., Irizarry, R. A., & Alm, E. J. (2017). Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nature Communications*, 8(1), 1784. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01973-8>
- Egloff, B., Wilhelm, F. H., Neubauer, D. H., Mauss, I. B., & Gross, J. J. (2002). Implicit anxiety measure predicts cardiovascular reactivity to an evaluated speaking task. *Emotion*, 2(1), 3. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.2.1.3>
- Elenkov, I. J., & Chrousos, G. P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966, 290–303. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x>
- Enders, G. (2015). *Le charme discret de l'intestin : tout sur un organe mal aimé*. Actes sud.
- Ernst, E. (1997). Colonic irrigation and the theory of autointoxication: A triumph of ignorance over science. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 24(4), 196–198.
- Erny, D., Keren-Shaul, H., Mahlakoiv, T., Jakobshagen, K., Buch, T., Schwierzeck, V., Utermöhlen, O., Chun, E., Garrett, W. S., McCoy, K. D., Diefenbach, A., Staeheli, P., Stecher, B., Amit, I., & Prinz, M. (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature NEUROSCIENCE*, 18(7), 965–977. doi:10.1038/nn.4030
- Eysenck, M. W., & Derakshan, N. (2011). New perspectives in attentional control theory. *Personality and Individual Differences*, 50(7), 955–960. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.08.019>

Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion (Washington, D.C.)*, 7(2), 336–353. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>

Falony, G., Joossens, M., Vieira-Silva, S., Wang, J., Darzi, Y., Faust, K., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Valles-Colomer, M., Vandeputte, D., Tito, R. Y., Chaffron, S., Rymenans, L., Verspecht, C., Sutter, L. D., Lima-Mendez, G., D'hoe, K., Jonckheere, K., Homola, D., ... Raes, J. (2016). Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*, 352(6285), 560–564. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>

Faravelli, C., Lo Sauro, C., Godini, L., Lelli, L., Benni, L., Pietrini, F., Lazzeretti, L., Talamba, G. A., Fioravanti, G., & Ricca, V. (2012). Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World Journal of Psychiatry*, 2(1), 13–25. <https://doi.org/10.5498/wjp.v2.i1.13>

Fernandez-Real, J.-M., Serino, M., Blasco, G., Puig, J., Daunis-i-Estadella, J., Ricart, W., Burcelin, R., Fernández-Aranda, F., & Portero-Otin, M. (2015). Gut microbiota interacts with brain microstructure and function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), 4505–4513. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3076>

Ferreri, F., Lapp, L. K., & Peretti, C.-S. (2011). Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 24(1), 49–54. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32833f5585>

Finsterwald, C., & Alberini, C. M. (2014). Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: From adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 112, 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.017>

Flandroy, L., Poutahidis, T., Berg, G., Clarke, G., Dao, M.-C., Decaestecker, E., Furman, E., Haahtela, T., Massart, S., Plovier, H., Sanz, Y., & Rook, G. (2018). The impact of human activities and lifestyles on the interlinked microbiota and health of humans and of ecosystems. *The Science of the Total Environment*, 627, 1018–1038. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.288>

Flegr, J. (2007). Effects of toxoplasma on human behavior. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 757–760. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl074>

- Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. World Health Organization [online], http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
- França, T. F. A., & Monserrat, J. M. (2019). Reproducibility crisis, the scientific method, and the quality of published studies: Untangling the knot. *Learned Publishing*, 32(4), 406–408. <https://doi.org/10.1002/leap.1250>
- Francis, G. (2012). Publication bias and the failure of replication in experimental psychology. *Psychonomic Bulletin & Review*, 19(6), 975–991. <https://doi.org/10.3758/s13423-012-0322-y>
- Frankiensztajn, L. M., Elliott, E., & Koren, O. (2020). The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 62, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.12.003>
- Frick, A., Åhs, F., Appel, L., Jonasson, M., Wahlstedt, K., Bani, M., Merlo Pich, E., Bettica, P., Långström, B., Lubberink, M., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2016). Reduced serotonin synthesis and regional cerebral blood flow after anxiolytic treatment of social anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 26(11), 1775–1783. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.09.004>
- Fujimura, K. E., Slusher, N. A., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 8(4), 435–454. <https://doi.org/10.1586/eri.10.14>
- Fung, T. C. (2020). The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiology of Disease*, 136, 104714. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104714>
- Furmark, T. (2000). Social Phobia. *From Epidemiology to Brain Function*.
- Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 9(5), 286–294. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>

- Furtado, M., & Katzman, M. A. (2015). Neuroinflammatory pathways in anxiety, posttraumatic stress, and obsessive compulsive disorders. *Psychiatry Research*, 229(1–2), 37–48. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.036>
- Galland, L. (2014). The gut microbiome and the brain. *Journal of Medicinal Food*, 17(12), 1261–1272. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.7000>
- Galley, J. D., Nelson, M. C., Yu, Z., Dowd, S. E., Walter, J., Kumar, P. S., Lyte, M., & Bailey, M. T. (2014). Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiology*, 14(1), 189. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-189>
- Gao, K., Mu, C., Farzi, A., & Zhu, W. (2020). Tryptophan metabolism: A link between the gut microbiota and brain. *Advances in Nutrition*, 11(3), 709–723. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz127>
- Gareau, M. G., Jury, J., MacQueen, G., Sherman, P. M., & Perdue, M. H. (2007). Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*, 56(11), 1522–1528. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.117176>
- Gasbarrini, G., Bonvicini, F., & Gramenzi, A. (2016). Probiotics history. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(Supplement 2), S116–S119. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000697>
- Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State–Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue Canadienne Des Sciences Du Comportement*, 25(4), 559–578. <https://doi.org/10.1037/h0078881>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 352(6285), 539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- Gershon, M. D. (1998). *The Second Brain: A Groundbreaking New Understanding of Nervous Disorders of the Stomach and Intestine*. Harper Perennial.

- Gershon, M. D., & Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 132(1), 397–414. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.002>
- Gill, J. M., Saligan, L., Woods, S., & Page, G. (2009). PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Perspectives in Psychiatric Care*, 45(4), 262–277. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6163.2009.00229.x>
- Glas, G., (2003). A conceptual history of anxiety and depression. Dans Kasper, S., Boer, J. A. den, & Sitsen, J. M. A. (dirs.) *Handbook of depression and anxiety* seconde edition, revised and expanded. Marcel Dekker.
- Glenny, E. M., Bulik-Sullivan, E. C., Tang, Q., Bulik, C. M., & Carroll, I. M. (2017). Eating disorders and the intestinal microbiota: mechanisms of energy homeostasis and behavioral influence. *Current Psychiatry Reports*, 19(8), 51. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0797-3>
- Golubeva, A. V., Crampton, S., Desbonnet, L., Edge, D., O'Sullivan, O., Lomasney, K. W., Zhdanov, A. V., Crispie, F., Moloney, R. D., Borre, Y. E., Cotter, P. D., Hyland, N. P., O'Halloran, K. D., Dinan, T. G., O'Keeffe, G. W., & Cryan, J. F. (2015). Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 60, 58–74. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.06.002>
- Goyal, D., Ali, S. A., & Singh, R. K. (2021). Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 106. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110112>
- Goyal, M. S., Venkatesh, S., Milbrandt, J., Gordon, J. I., & Raichle, M. E. (2015). Feeding the brain and nurturing the mind: Linking nutrition and the gut microbiota to brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(46), 14105–14112. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511465112>
- Grant, M. C., & Baker, J. S. (2017). An overview of the effect of probiotics and exercise on mood and associated health conditions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(18), 3887–3893. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1189872>

Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., Krabshuis, J., Lemair, T., Kaufmann, P., de Paula, J. A., Fedorak, R., Shanahan, F., Sanders, M. E., Szajewska, H., Ramakrishna, B. S., Karakan, T., Kim, N., & World Gastroenterology Organization. (2012). World gastroenterology organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46(6), 468–481. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182549092>

Guilherme Graeff, F., & Zangrossi Jr., H. (2010). The dual role of serotonin in defense and the mode of action of antidepressants on generalized anxiety and panic disorders. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 10(3), 207–217. <https://doi.org/10.2174/1871524911006030207>

Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Köhler, S., Oude Voshaar, R., & Verhey, F. (2016). Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(10), 823–842. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.05.015>

Gupta, A., Osadchiy, V., & Mayer, E. A. (2020). Brain–gut–microbiome interactions in obesity and food addiction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 655–672. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0341-5>

Hanage, W. P. (2014). Microbiology: Microbiome science needs a healthy dose of scepticism. *Nature*, 512(7514), 247–248. <https://doi.org/10.1038/512247a>

Hantsoo, L., Jašarević, E., Criniti, S., McGeehan, B., Tanes, C., Sammel, M. D., Elovitz, M. A., Compher, C., Wu, G., & Epperson, C. N. (2019). Childhood adversity impact on gut microbiota and inflammatory response to stress during pregnancy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 75, 240–250. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.005>

Haug, T. T., Mykletun, A., & Dahl, A. A. (2002). Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 37(3), 294–298. <https://doi.org/10.1080/003655202317284192>

Heiss, C. N., & Olofsson, L. E. (2019). The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*, 31(5). <https://doi.org/10.1111/jne.12684>

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506–514.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

Hills, R. D., Pontefract, B. A., Mishcon, H. R., Black, C. A., Sutton, S. C., & Theberge, C. R. (2019). Gut microbiome: Profound implications for diet and disease. *Nutrients*, 11(7).
<https://doi.org/10.3390/nu11071613>

Hoisington, A. J., Brenner, L. A., Kinney, K. A., Postolache, T. T., & Lowry, C. A. (2015). The microbiome of the built environment and mental health. *Microbiome*, 3(60).
<https://doi.org/10.1186/s40168-015-0127-0>

Hooks, K. B., Konsman, J. P., & O'Malley, M. A. (2018). Microbiota-gut-brain research: A critical analysis. *The Behavioral and Brain Sciences*.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X18002133>

Hou, R., Ye, G., Liu, Y., Chen, X., Pan, M., Zhu, F., Fu, J., Fu, T., Liu, Q., Gao, Z., Baldwin, D. S., & Tang, Z. (2019). Effects of SSRIs on peripheral inflammatory cytokines in patients with Generalized Anxiety Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 81, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.001>

House, P. K., Vyas, A., & Sapolsky, R. (2011). Predator cat odors activate sexual arousal pathways in brains of toxoplasma gondii Infected Rats. *PLOS ONE*, 6(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023277>

Hrncic, D., Mikić, J., Rasic-Markovic, A., Velimirović, M., Stojković, T., Obrenović, R., Rankov-Petrović, B., Šušić, V., Djuric, D., Petronijević, N., & Stanojlovic, O. (2016). Anxiety-related behavior in hyperhomocysteinemia induced by methionine nutritional overload in rats: Role of the brain oxidative stress. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 94(10), 1074–1082. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0581>

Huang, J.-H., Chang, H.-A., Fang, W.-H., Ho, P.-S., Liu, Y.-P., Wan, F.-J., Tzeng, N.-S., Shyu, J.-F., & Chang, C.-C. (2018). Serotonin receptor 1A promoter polymorphism, rs6295, modulates human anxiety levels via altering parasympathetic nervous activity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(3), 263–272. <https://doi.org/10.1111/acps.12853>
90/122

Hughes, D. T., & Sperandio, V. (2008). Inter-kingdom signalling: Communication between bacteria and their hosts. *Nature Reviews Microbiology*, 6(2), 111–120.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>

Hume, M. P., Nicolucci, A. C., & Reimer, R. A. (2017). Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105(4), 790–799.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.116.140947>

Huo, R., Zeng, B., Zeng, L., Cheng, K., Li, B., Luo, Y., Wang, H., Zhou, C., Fang, L., Li, W., Niu, R., Wei, H., & Xie, P. (2017). Microbiota modulate anxiety-like behavior and endocrine abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal Axis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 489. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00489>

Hwang, Y.-H., Park, S., Paik, J.-W., Chae, S.-W., Kim, D.-H., Jeong, D.-G., Ha, E., Kim, M., Hong, G., Park, S.-H., Jung, S.-J., Lee, S.-M., Na, K.-H., Kim, J., & Chung, Y.-C. (2019). Efficacy and safety of lactobacillus plantarum C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: A 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*, 11(2), 305.
<https://doi.org/10.3390/nu11020305>

Jäger, R., Zaragoza, J., Purpura, M., Iametti, S., Marengo, M., Tinsley, G. M., Anzalone, A. J., Oliver, J. M., Fiore, W., Biffi, A., Urbina, S., & Taylor, L. (2020). Probiotic administration increases amino acid absorption from plant protein: A placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter, crossover study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(4), 1330–1339. <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09656-5>

Jaggar, M., Rea, K., Spichak, S., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). You've got male: Sex and the microbiota-gut-brain axis across the lifespan. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100815>

Jang, H.-M., Lee, H.-J., Jang, S.-E., Han, M. J., & Kim, D.-H. (2018). Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice. *Mucosal Immunology*, 11(5), 1386–1397.
<https://doi.org/10.1038/s41385-018-0042-3>

Jasarevic, E., Howerton, C. L., Howard, C. D., & Bale, T. L. (2015). Alterations in the vaginal microbiome by maternal stress are associated with metabolic reprogramming of the offspring gut and brain. *Endocrinology*, 156(9), 3265- 3276.
<https://doi.org/10.1210/en.2015-1177>

Jones, M. P. (2006). The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: Beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *Journal of Psychosomatic Research*, 60(4), 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.08.009>

Jordan, S., Watkins, A., Storey, M., Allen, S. J., Brooks, C. J., Garaiova, I., Heaven, M. L., Jones, R., Plummer, S. F., Russell, I. T., Thornton, C. A., & Morgan, G. (2013). Volunteer bias in recruitment, retention, and blood sample donation in a randomised controlled trial involving mothers and their children at six months and two years: A longitudinal analysis. *PLoS ONE*, 8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067912>

Jørgensen, L. S., Christiansen, P. M., Raundahl, U., & Ostgaard, S. E. (1996). Long-lasting functional abdominal pain and duodenal ulcer are associated with stress, vulnerability and symptoms of psychological stress. A controlled study including healthy and patient controls. *Danish Medical Bulletin*, 43(4), 359–363.

Jupyter (2021). *Jupyter Lab (3.X)* [logiciel]. <https://github.com/jupyterlab/jupyterlab>

Juruena, M. F., Cleare, A. J., & Pariante, C. M. (2004). The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 26, 189–201. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000300009>

Kang, D.-W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: An open-label study. *Microbiome*, 5(1), 10.
<https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>

Karl, J. P., Hatch, A. M., Arcidiacono, S. M., Pearce, S. C., Pantoja-Feliciano, I. G., Doherty, L. A., & Soares, J. W. (2018). Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013>

- Katon, W. J., Richardson, L., Lozano, P., & McCauley, E. (2004). The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine*, 66(3), 349–355.
- Keji, C., & Hao, X. (2003). The integration of traditional Chinese medicine and Western medicine. *European Review*, 11(2), 225–235.
<https://doi.org/10.1017/S106279870300022X>
- Kelly, J. R., Allen, A. P., Temko, A., Hutch, W., Kennedy, P. J., Farid, N., Murphy, E., Boylan, G., Bienenstock, J., Cryan, J. F., Clarke, G., & Dinan, T. G. (2017). Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain, Behavior, and Immunity*, 61, 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.018>
- Kendig, M. D., Leigh, S.-J., & Morris, M. J. (2021). Unravelling the impacts of western-style diets on brain, gut microbiota and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 233–243. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.031>
- Key, K. V., Mudd-Martin, G., Moser, D. K., Rayens, M. K., & Morford, L. A. (2020). Inflammatory genotype moderates the association between anxiety and systemic inflammation in adults at risk for cardiovascular disease. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000742>
- Kim, Y.-K., & Shin, C. (2018). The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: Pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Current Neuropharmacology*, 16(5), 559–573.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915141036>
- Knight, R., Vrbanac, A., Taylor, B. C., Aksенov, A., Callewaert, C., Debelius, J., Gonzalez, A., Kosciolka, T., McCall, L.-I., McDonald, D., Melnik, A. V., Morton, J. T., Navas, J., Quinn, R. A., Sanders, J. G., Swafford, A. D., Thompson, L. R., Tripathi, A., Xu, Z. Z., ... Dorrestein, P. C. (2018). Best practices for analysing microbiomes. *Nature Reviews Microbiology*, 16(7), 410–422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
- Konturek, S. J., Konturek, J. W., Pawlik, T., & Brzozowski, T. (2004). Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 55, 137–154.

- Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Salami, M., Bahmani, F., Daneshvar Kakhaki, R., Akbari, E., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., & Asemi, Z. (2017). Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 36(5), 1245–1249. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.015>
- Kristensen, K., & Henriksen, L. (2016). Cesarean section and disease associated with immune function. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(2), 587–590. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.040>
- Kumar, H., Salminen, S., Verhagen, H., Rowland, I., Heimbach, J., Bañares, S., Young, T., Nomoto, K., & Lalonde, M. (2015). Novel probiotics and prebiotics: Road to the market. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.11.021>
- Kundu, P., Blacher, E., Elinav, E., & Pettersson, S. (2017). Our gut microbiome: The evolving inner self. *Cell*, 171(7), 1481–1493. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.024>
- Labus, J. S., Hollister, E. B., Jacobs, J., Kirbach, K., Oezguen, N., Gupta, A., Acosta, J., Luna, R. A., Aagaard, K., Versalovic, J., Savidge, T., Hsiao, E., Tillisch, K., & Mayer, E. A. (2017). Differences in gut microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome. *Microbiome*, 5(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0260-z>
- Laghi, L., Zhu, C., Campagna, G., Rossi, G., Bazzano, M., & Laus, F. (2018). Probiotic supplementation in trained trotter horses: effect on blood clinical pathology data and urine metabolomic assessed in field. *Journal of Applied Physiology*, 125(2), 654–660. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01131.2017>
- Lanctôt, KL, Herrmann, N., Rothenburg, L., et Eryavec, G. (2007). Corrélats comportementaux de la perturbation GABAergique dans la maladie d'Alzheimer. *Psychogériatrie internationale*, 19 (1), 151- 158. <https://doi.org/10.1017/S1041610206003899>
- Le centre national de ressources textuelles et lexicales (s. d.) Tripes. Dans le dictionnaire du centre national de ressources textuelles et lexicales en lignes. Consulté le 8.01.2021 sur <https://www.cnrtl.fr/definition/tripes>

Le centre national de ressources textuelles et lexicales (s. d.) Viscérale. Dans le centre national de ressources textuelles et lexicales en lignes. Consulté le 8.01.2021 sur <https://www.cnrtl.fr/definition/boyaux>

Le centre national de ressources textuelles et lexicales (s. d.) Bile. Dans le centre national de ressources textuelles et lexicales en lignes. Consulté le 8.01.2021 sur <https://www.cnrtl.fr/definition/bile>

Le Gendre, P. (1887). *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Professées à la Faculté de médecine de Paris pendant l'année 1885 par Charles Bouchard.* F Savy.

Lee, Y. B., Yu, J., Choi, H. H., Jeon, B. S., Kim, H.-K., Kim, S.-W., Kim, S. S., Park, Y. G., & Chae, H. S. (2017). The association between peptic ulcer diseases and mental health problems. *Medicine*, 96(34). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007828>

Lee, Y. K., & Mazmanian, S. K. (2010). Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science (New York, N.Y.)*, 330(6012), 1768–1773. <https://doi.org/10.1126/science.1195568>

Leonard, B. E. (2006). HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system. *Neuroimmunomodulation*, 13(5–6), 268–276. <https://doi.org/10.1159/000104854>

Lepage, P., Leclerc, M. C., Joossens, M., Mondot, S., Blottière, H. M., Raes, J., Ehrlich, D., & Doré, J. (2013). A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*, 62(1), 146–158. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805>

Lépine, J.-P. (2002). The epidemiology of anxiety disorders: Prevalence and societal costs. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(14).

Lew, L.-C., Hor, Y.-Y., Yusoff, N. A. A., Choi, S.-B., Yusoff, M. S. B., Roslan, N. S., Ahmad, A., Mohammad, J. A. M., Abdullah, M. F. I. L., Zakaria, N., Wahid, N., Sun, Z., Kwok, L.-Y., Zhang, H., & Liong, M.-T. (2019). Probiotic lactobacillus plantarum P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(5), 2053–2064. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.010>

- Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science (New York, N.Y.)*, 147(3659), 747–748.
<https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>
- Liu, Y., & Forsythe, P. (2021). Vagotomy and insights into the microbiota-gut-brain axis. *Neuroscience Research*, 168, 20–27.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2021.04.001>
- Lönnqvist, J.-E., Paunonen, S., Verkasalo, M., Leikas, S., Tuulio-Henriksson, A., & Lönnqvist, J. (2007). Personality characteristics of research volunteers. *European Journal of Personality*, 21(8), 1017–1030. <https://doi.org/10.1002/per.655>
- Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*, 33(3), 335–343. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)00075-U](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)00075-U)
- Luo, L., Craik, F. I. M., Moreno, S., & Bialystok, E. (2013). Bilingualism interacts with domain in a working memory task: Evidence from aging. *Psychology and Aging*, 28(1), 28. <https://doi.org/10.1037/a0030875>
- Luo, Y., Zeng, B., Zeng, L., Du, X., Li, B., Huo, R., Liu, L., Wang, H., Dong, M., Pan, J., Zheng, P., Zhou, C., Wei, H., & Xie, P. (2018). Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus. *Translational Psychiatry*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0240-5>
- Ma, T., Jin, H., Kwok, L.-Y., Sun, Z., Liong, M.-T., & Zhang, H. (2021). Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota. *Neurobiology of Stress*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100294>
- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 95(1), 15. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.95.1.15>
- Macfarlane, G. T., & Macfarlane, S. (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 95(1), 50–60. https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGE_Macfarlane

Maes, M., Kubera, M., & Leunis, J.-C. (2008). The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinology Letters*, 29(1), 117–124.

Mah, L., Binns, M. A., Steffens, D. C., & Alzheimer's disease neuroimaging initiative. (2015). Anxiety symptoms in amnestic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(5), 466–476. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.10.005>

Mah, L., Szabuniewicz, C., & Fiocco, A. J. (2016). Can anxiety damage the brain ? *Current Opinion in Psychiatry*, 29(1), 56-63. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000223>

Maiuolo, J., Gliozzi, M., Musolino, V., Carresi, C., Scarano, F., Nucera, S., Scicchitano, M., Oppedisano, F., Bosco, F., Ruga, S., Zito, M. C., Macri, R., Palma, E., Muscoli, C., & Mollace, V. (2021). The contribution of gut microbiota–brain axis in the development of brain disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.616883>

Malan-Muller, S., Valles-Colomer, M., Raes, J., Lowry, C. A., Seedat, S., & Hemmings, S. M. J. (2018). The gut microbiome and mental health: implications for anxiety- and trauma-related disorders. *Omics: A Journal of Integrative Biology*, 22(2), 90–107. <https://doi.org/10.1089/omi.2017.0077>

Malard, F., Dore, J., Gaugler, B., & Mohty, M. (2020). Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. *Mucosal Immunology*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00365-4>

Manderino, L., Carroll, I., Azcarate-Peril, M. A., Rochette, A., Heinberg, L., Peat, C., Steffen, K., Mitchell, J., & Gunstad, J. (2017). Preliminary evidence for an association between the composition of the gut microbiome and cognitive function in neurologically healthy older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(8), 700–705. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000492>

Marcondes Ávila, P. R., Fiorot, M., Michels, M., Dominguini, D., Abatti, M., Vieira, A., de Moura, A. B., Behenck, J. P., Borba, L. A., Botelho, M. E. M., Réus, G. Z., Dal-Pizzol, F., & Ritter, C. (2020). Effects of microbiota transplantation and the role of

- the vagus nerve in gut–brain axis in animals subjected to chronic mild stress. *Journal of Affective Disorders*, 277, 410–416. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.013>
- Markowiak, P., & Sliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Martin, A. M., Sun, E. W., & Keating, D. J. (2020). Mechanisms controlling hormone secretion in human gut and its relevance to metabolism. *Journal of Endocrinology*, 244(1), 1–15. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0399>
- Mason, B. L. (2017). Feeding systems and the gut microbiome: Gut-brain interactions with relevance to psychiatric conditions. *Psychosomatics*, 58(6), 574–580. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.06.002>
- Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., & de La Cochetiere, M.-F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in Microbiology*, 21(4), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>
- Mathias, M. (2018). Autoimmunity and historical precursors of the microbiome–gut–brain axis. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 29(2). <https://doi.org/10.1080/16512235.2018.1548249>
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: The emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8). <https://doi.org/10.1038/nrn3071>
- McFarland, L. V. (2015). From yaks to yogurt: The history, development, and current use of probiotics. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(2), 85-90. <https://doi.org/10.1093/cid/civ054>
- McIntyre, C. K. (2018). Is there a role for vagus nerve stimulation in the treatment of posttraumatic stress disorder? *Bioelectronics in Medicine*, 1(2), 95–99. <https://doi.org/10.2217/bem-2018-0002>
- McNally, R. J. (2019). Attentional bias for threat: Crisis or opportunity? *Clinical Psychology Review*, 69, 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.005>
- McNamara, M. P., Singleton, J. M., Cadney, M. D., Ruegger, P. M., Borneman, J., & Garland, T. (2021). Early-life effects of juvenile Western diet and exercise on adult

gut microbiome composition in mice. *Journal of Experimental Biology*.

<https://doi.org/10.1242/jeb.239699>

Mendes, V., Galvão, I., & Vieira, A. T. (2019). Mechanisms by which the gut microbiota influences cytokine production and modulates host inflammatory responses. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 39(7), 393–409.

<https://doi.org/10.1089/jir.2019.0011>

Michael, T., Zetsche, U., & Margraf, J. (2007). Epidemiology of anxiety disorders. *Psychiatry*, 6, 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2007.01.007>

Michopoulos, V., Powers, A., Gillespie, C. F., Ressler, K. J., & Jovanovic, T. (2017). Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 42(1), 254–270. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.146>

Miller, G. E., Cohen, S., & Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model. *Health Psychology*, 21(6), 531–541. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.21.6.531>

Miller, I. (2018). The gut–brain axis: Historical reflections. Microbial ecology in health and disease, 29(2). <https://doi.org/10.1080/16512235.2018.1542921>

Mineka, S., & Zinbarg, R. (2006). A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: It's not what you thought it was. *American Psychologist*, 61(1). <https://doi.org/10.1037/0003-066X.61.1.10>

Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., Adab, Z., Djalali, M., Tehrani-Doost, M., Hosseini, M., & Eghtesadi, S. (2016). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*, 19(9), 387–395.

<https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>

Möhle, L., Mattei, D., Heimesaat, M. M., Bereswill, S., Fischer, A., Alutis, M., French, T., Hambardzumyan, D., Matzinger, P., Dunay, I. R., & Wolf, S. A. (2016). Ly6C(hi) monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and

adult hippocampal neurogenesis. *Cell Reports*, 15(9), 1945–1956.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>

Moisan, M.-P., & Moal, M. L. (2012). Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences*, 28(6–7), 612–617. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286014>

Molière, F. (2012). *Anxiété*. Association de Recherche en Soins Infirmiers.

<https://www.cairn.info/concepts-en-sciences-infirmieres-2eme-edition--9782953331134-page-70.htm>

Molina-Torres, G., Rodriguez-Arrastia, M., Roman, P., Sanchez-Labracá, N., & Cardona, D. (2019). Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behavioural Pharmacology*, 30(2 and 3), 187–200. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000478>

Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19(4), 241–255. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>

Moran, T. P. (2016). Anxiety and working memory capacity: A meta-analysis and narrative review. *Psychological Bulletin*, 142(8), 831–864. <https://doi.org/10.1037/bul0000051>

Mujagic, Z., de Vos, P., Boekschoten, M. V., Govers, C., Pieters, H.-J. H. M., de Wit, N. J. W., Bron, P. A., Mascllee, A. A. M., & Troost, F. J. (2017). The effects of Lactobacillus plantarum on small intestinal barrier function and mucosal gene transcription; a randomized double-blind placeboscontrolled trial. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep40128>

Myers, B., McKlveen, J. M., & Herman, J. P. (2014). Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: Implications for the energetics of stress. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(2), 180–196. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.12.003>

Navarrete, A. F. (2012). Quel prix à payer pour notre gros cerveau ? Remise en cause de « la théorie des tissus coûteux ». *médecine/sciences*, 28(4), 368- 370. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012284012>

Neuman, H., Debelius, J. W., Knight, R., & Koren, O. (2015). Microbial endocrinology: The interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiology Reviews*, 39(4), 509–521. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuu010>

- Nogacka, A. M., Salazar, N., Arboleya, S., Suárez, M., Fernández, N., Solís, G., de Los Reyes-Gavilán, C. G., & Gueimonde, M. (2018). Early microbiota, antibiotics and health. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 75(1), 83–91.
<https://doi.org/10.1007/s00018-017-2670-2>
- Norton, P. J., & Paulus, D. J. (2017). Transdiagnostic models of anxiety disorder: Theoretical and empirical underpinnings. *Clinical Psychology Review*, 56, 122–137.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.03.004>
- O'Connell, T. M. (2020). The application of metabolomics to probiotic and prebiotic interventions in human clinical studies. *Metabolites*, 10(3).
<https://doi.org/10.3390/metabo10030120>
- O'Donovan, A., Slavich, G. M., Epel, E. S., & Neylan, T. C. (2013). Exaggerated neurobiological sensitivity to threat as a mechanism linking anxiety with increased risk for diseases of aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 96–108.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.013>
- Oberauer, K., Süß, H.-M., Schulze, R., Wilhelm, O., & Wittmann, W. W. (2000). Working memory capacity : Facets of a cognitive ability construct. *Personality and Individual Differences*, 29(6), 1017–1045. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(99\)00251-2](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(99)00251-2)
- Oelschlaeger, T. A. (2010). Mechanisms of probiotic actions – A review. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(1), 57–62.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.08.005>
- Oh, N. S., Joung, J. Y., Lee, J. Y., & Kim, Y. (2018). Probiotic and anti-inflammatory potential of lactobacillus rhamnosus 4B15 and lactobacillus gasseri 4M13 isolated from infant feces. *PLOS ONE*, 13(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192021>
- Organisation des nations unies (2021, 28 Janvier) *Covid-19 : Les maladies mentales, une pandémie « parallèle »*. Consulté le 20 février 2021 sur
<https://news.un.org/fr/story/2021/01/1087942>
- Osadchiy, V., Labus, J. S., Gupta, A., Jacobs, J., Ashe-McNalley, C., Hsiao, E. Y., & Mayer, E. A. (2018). Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects. *PLOS ONE*, 13(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201772>

- Osadchiy, V., Martin, C. R., & Mayer, E. A. (2019). The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 17(2), 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002>
- Ozen, M., & Dinleyici, E. C. (2015). The history of probiotics: The untold story. *Beneficial Microbes*, 6(2), 159–165. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0103>
- Park, J. H., Moon, J. H., Kim, H. J., Kong, M. H., & Oh, Y. H. (2020). Sedentary lifestyle: Overview of updated evidence of potential health risks. *Korean Journal of Family Medicine*, 41(6), 365–373. <https://doi.org/10.4082/kjfm.20.0165>
- Pasinetti, G. M., & Eberstein, J. A. (2008). Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 106(4), 1503–1514. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05454.x>
- Peirce, J. M., & Alviña, K. (2019). The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *Journal of Neuroscience Research*, 97(10), 1223–1241. <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>
- Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M.-C., Ramer-Tait, A. E., & Walter, J. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
- Plotly Technologies Inc. (2015). *Plotly-express* (0.4.1) [logiciel] <https://plot.ly>
- Rickels, K., & Rynn, M. (2001). Overview and clinical presentation of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 24(1), 1-17. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70203-3](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70203-3)
- Rijkers, G. T., Vos, W. M. de, Brummer, R.-J., Morelli, L., Corthier, G., & Marteau, P. (2011). Health benefits and health claims of probiotics: Bridging science and marketing. *British Journal of Nutrition*, 106(9), 1291–1296. <https://doi.org/10.1017/S000711451100287X>
- Rincel, M., Aubert, P., Chevalier, J., Grohard, P.-A., Basso, L., Monchaux de Oliveira, C., Helbling, J. C., Lévy, É., Chevalier, G., Leboyer, M., Eberl, G., Layé, S., Capuron, L., Vergnolle, N., Neunlist, M., Boudin, H., Lepage, P., & Darnaudéry, M. (2019). Multi-

hit early life adversity affects gut microbiota, brain and behavior in a sex-dependent manner. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 179–192.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.006>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

Robinson, O. J., Vytal, K., Cornwell, B. R., & Grillon, C. (2013). The impact of anxiety upon cognition: Perspectives from human threat of shock studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00203>

Rofey, D. L., Kolko, R. P., Iosif, A.-M., Silk, J. S., Bost, J. E., Feng, W., Szigethy, E. M., Noll, R. B., Ryan, N. D., & Dahl, R. E. (2009). A longitudinal study of childhood depression and anxiety in relation to weight gain. *Child Psychiatry and Human Development*, 40(4), 517–526. <https://doi.org/10.1007/s10578-009-0141-1>

Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M.-L., Licinio, J., & Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 738 – 748.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.50>

Rook, G. (2013). Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1313731110>

Rosen, J. B., & Schulkin, J. (1998). From normal fear to pathological anxiety. *Psychological Review*, 105(2), 325–350. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.105.2.325>

Rosin, S., Xia, K., Azcarate-Peril, M. A., Carlson, A. L., Propper, C. B., Thompson, A. L., Grewen, K., & Knickmeyer, R. C. (2021). A preliminary study of gut microbiome variation and HPA axis reactivity in healthy infants. *Psychoneuroendocrinology*, 124. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105046>

Rudzki, L., & Szulc, A. (2018). “Immune gate” of psychopathology : The role of gut derived immune activation in major psychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00205>

Salari, N., Hosseinian-Far, A., Jalali, R., Vaisi-Raygani, A., Rasoulooor, S., Mohammadi, M., Rasoulooor, S., & Khaledi-Paveh, B. (2020). Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Globalization and Health*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00589-w>

Salum, G. A., Mogg, K., Bradley, B. P., Gadelha, A., Pan, P., Tamanaha, A. C., Moriyama, T., Graeff-Martins, A. S., Jarros, R. B., Polanczyk, G., Rosário, M. C. do, Leibenluft, E., Rohde, L. A., Manfro, G. G., & Pine, D. S. (2013). Threat bias in attention orienting: Evidence of specificity in a large community-based study. *Psychological Medicine*, 43(4), 733–745. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001651>

Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Chesselet, M.-F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson’s disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>

Sánchez, B., Delgado, S., Blanco-Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A. (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600240>

Satokari, R. (2019). Modulation of gut microbiota for health by current and next-generation probiotics. *Nutrients*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/nu11081921>

Scharfen, J., Jansen, K., & Holling, H. (2018). Retest effects in working memory capacity tests: A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(6), 2175–2199. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1461-6>

Schmitt, A., Maurus, I., Rossner, M. J., Röh, A., Lembeck, M., von Wilmsdorff, M., Takahashi, S., Rauchmann, B., Keeser, D., Hasan, A., Malchow, B., & Falkai, P. (2018). Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome, cardiorespiratory fitness, 104/122

and symptoms in schizophrenia include decreased mortality. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00690>

Schuler, D., Tuch, A., Buscher, N., & Camenzind, P. (2016). *La santé psychique en Suisse. Monitorage 2016* (Obsan Rapport 72). Neuchâtel : Observatoire suisse de la santé.

Scott, F. I., Horton, D. B., Mamtani, R., Haynes, K., Goldberg, D. S., Lee, D. Y., & Lewis, J. D. (2016). Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology*, 151(1), 120-129. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.006>

Seeman, M. V. (2021). The gut microbiome and antipsychotic treatment response. *Behavioural Brain Research*, 396. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112886>

Shanahan, F., & Quigley, E. M. M. (2014). Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies. *Gastroenterology*, 146(6), 1554–1563. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.050>

Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2016). The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 167(4), 915–932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>

Shechner, T., Britton, J. C., Pérez-Edgar, K., Bar-Haim, Y., Ernst, M., Fox, N. A., Leibenluft, E., & Pine, D. S. (2012). Attention biases, anxiety, and development: Toward or away from threats or rewards? *Depression and Anxiety*, 29(4), 282–294. <https://doi.org/10.1002/da.20914>

Skonieczna-Żydecka, K., Łoniewski, I., Misera, A., Stachowska, E., Maciejewska, D., Marlicz, W., & Galling, B. (2019). Second-generation antipsychotics and metabolism alterations: A systematic review of the role of the gut microbiome. *Psychopharmacology*, 236(5), 1491–1512. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5102-6>

Sochocka, M., Donskow-Łysoniewska, K., Diniz, B. S., Kurpas, D., Brzozowska, E., & Leszek, J. (2019). The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of alzheimer's disease : A critical review. *Molecular Neurobiology*, 56(3), 1841–1851. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>

Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R., Vagg, P.R. and Jacobs, G.A. (1983) Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. *Consulting Psychologists Press, Palo Alto.*

Sterling, T. D. (1959). Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from tests of significance or vice versa. *Journal of the American Statistical Association, 54*(285), 30–34. <https://doi.org/10.2307/2282137>

Stout, D. M., Bomyea, J., Risbrough, V. B., & Simmons, A. N. (2020). Aversive distractors modulate affective working memory in frontoparietal regions. *Emotion, 20*(2), 286–295. <https://doi.org/10.1037/emo0000544>

Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research, 1693*(Pt B), 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>

Stuss, D. T., Robertson, I. H., Craik, F. I. M., Levine, B., Alexander, M. P., Black, S., Dawson, D., Binns, M. A., Palmer, H., Downey-Lamb, M., & Winocur, G. (2007). Cognitive rehabilitation in the elderly: A randomized trial to evaluate a new protocol. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(1), 120–131. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070154>

Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology, 558*(1), 263–275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>

Sullivan, E. L., Nousen, E. K., & Chamlou, K. A. (2014). Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiology & Behavior, 123*, 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.07.014>

Sun, L.-J., Li, J.-N., & Nie, Y.-Z. (2020). Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk. *Chinese Medical Journal, 133*(7), 826–833. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000706>

Surzenko, N., Pjetri, E., Munson, C. A., Friday, W. B., Hauser, J., & Mitchell, E. S. (2020). Prenatal exposure to the probiotic *Lactococcus lactis* decreases anxiety-like behavior and modulates cortical cytoarchitecture in a sex specific manner. *PLOS ONE, 15*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223395>

- Svensson, E., Horváth-Puhó, E., Thomsen, R. W., Djurhuus, J. C., Pedersen, L., Borghammer, P., & Sørensen, H. T. (2015). Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 78(4), 522–529.
<https://doi.org/10.1002/ana.24448>
- Szeszko, P. R., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2018). Glucocorticoids and hippocampal structure and function in PTSD. *Harvard Review of Psychiatry*, 26(3), 142–157.
<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000188>
- Taché, Y., & Million, M. (2015). Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 21(1), 8–24. <https://doi.org/10.5056/jnm14162>
- Takada, M., Nishida, K., Kataoka-Kato, A., Gondo, Y., Ishikawa, H., Suda, K., Kawai, M., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Kuwano, Y., Miyazaki, K., & Rokutan, K. (2016). Probiotic Lactobacillus casei strain Shirota relieves stress-associated symptoms by modulating the gut-brain interaction in human and animal models. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 28(7), 1027–1036.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12804>
- Tang, W., Meng, Z., Li, N., Liu, Y., Li, L., Chen, D., & Yang, Y. (2020). Roles of gut microbiota in the regulation of hippocampal plasticity, inflammation, and hippocampus-dependent behaviors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 611014. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.611014>
- Taylor, J. L., & Corbett, B. A. (2014). A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 207–228. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.015>
- Thivel, A. (1997). Hippocrate et la théorie des humeurs. *Noesis*, 1, 85 – 108.
- Thwaites, R., & Freeston, M. H. (2005). Safety-seeking behaviours: fact or function? How can we clinically differentiate between safety behaviours and adaptive coping strategies across anxiety disorders? *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 33(2), 177–188. <https://doi.org/10.1017/S1352465804001985>

Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain–Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., & Mayer, E. A. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394–1401. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>

Travis Oliphant, Pearu Peterson, Eric Jones (2001). *Scipy* (1.4.0) [logiciel]
<https://www.scipy.org/>

Underwood, E. (2021). Newly detailed nerve links between brain and other organs shape thoughts, memories, and feelings. *Brain and Behavior*. 10.1126/science.abj8940

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 361. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>

van Bodegom, M., Homberg, J. R., & Henckens, M. J. A. G. (2017). Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>

Van Rooijen, R., Ploeger, A., & Kret, M. E. (2017). The dot-probe task to measure emotional attention: A suitable measure in comparative studies? *Psychonomic Bulletin & Review*, 24(6), 1686–1717. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1224-1>

Verna, E. C., & Lucak, S. (2010). Use of probiotics in gastrointestinal disorders: What to recommend? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 3(5), 307–319. <https://doi.org/10.1177/1756283X10373814>

Vidal, C. (2012). La plasticité cérébrale : Une révolution en neurobiologie. *Spirale*, n° 63(3), 17–22.

Villumsen, M., Aznar, S., Pakkenberg, B., Jess, T., & Brudek, T. (2019). Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: A Danish nationwide cohort study 1977–2014. *Gut*, 68(1), 18–24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315666>

Vinkers, C. H., Kuzminskaitė, E., Lamers, F., Giltay, E. J., & Penninx, B. W. J. H. (2021). An integrated approach to understand biological stress system dysregulation across depressive and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, 283, 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.051>

- Vitasari, P., Wahab, M. N. A., Herawan, T., Othman, A., & Sinnadurai, S. K. (2011). Re-test of State Trait Anxiety Inventory (STAI) among engineering students in Malaysia: Reliability and validity tests. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 15, 3843–3848. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.04.383>
- Von Hertzen, L., Hanski I., & Haahtela, T., (2011). Natural immunity : Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *Embo Reports*. 12(11), 1089-1093. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.195>.
- Vyas, S., Rodrigues, A. J., Silva, J. M., Tronche, F., Almeida, O. F. X., Sousa, N., & Sotiropoulos, I. (2016). Chronic stress and glucocorticoids: From neuronal plasticity to neurodegeneration. *Neural Plasticity*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6391686>
- Warner, B. B. (2019). The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatric Research*, 85(2), 216–224. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0191-9>
- Waring, M. E., & Lapane, K. L. (2008). Overweight in children and adolescents in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder: Results from a national sample. *Pediatrics*, 122(1), 1-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1955>
- Weiss, S., Van Treuren, W., Lozupone, C., Faust, K., Friedman, J., Deng, Y., Xia, L. C., Xu, Z. Z., Ursell, L., Alm, E. J., Birmingham, A., Cram, J. A., Fuhrman, J. A., Raes, J., Sun, F., Zhou, J., & Knight, R. (2016). Correlation detection strategies in microbial data sets vary widely in sensitivity and precision. *The ISME Journal*, 10(7), 1669–1681. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.235>
- Wes McKinney (2008). *Pandas (1.3)* [Logiciel] <https://pandas.pydata.org/>
- Wieërs, G., Belkhir, L., Enaud, R., Leclercq, S., Philippart de Foy, J.-M., Dequenne, I., de Timary, P., & Cani, P. D. (2020). How probiotics affect the microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00454>
- Wikoff, W. R., Anfora, A. T., Liu, J., Schultz, P. G., Lesley, S. A., Peters, E. C., & Siuzdak, G. (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(10), 3698–3703. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106>

Williams, M. W., Kueider, A. M., Dmitrieva, N. O., Manly, J. J., Pieper, C. F., Verney, S. P., & Gibbons, L. E. (2017). Anxiety symptoms bias memory assessment in older adults: Anxiety symptoms bias memory tests. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(9), 983–990. <https://doi.org/10.1002/gps.4557>

World Health Organization (2021, 9 juin). *Obesity and overweight*.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Yan, L., Lonstein, J. S., & Nunez, A. A. (2019). Light as a modulator of emotion and cognition: Lessons learned from studying a diurnal rodent. *Hormones and Behavior*, 111, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.09.003>

Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>

Young, L. M., Gauci, S., Scholey, A., White, D. J., & Pipingas, A. (2020). Self-selection bias: An essential design consideration for nutrition trials in healthy populations. *Frontiers in Nutrition*, 0. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.587983>

Zhu, F., Ju, Y., Wang, W., Wang, Q., Guo, R., Ma, Q., Sun, Q., Fan, Y., Xie, Y., Yang, Z., Jie, Z., Zhao, B., Xiao, L., Yang, L., Zhang, T., Feng, J., Guo, L., He, X., Chen, Y., ... Ma, X. (2020). Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia. *Nature Communications*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15457-9>

Zhuang, Z.-Q., Shen, L.-L., Li, W.-W., Fu, X., Zeng, F., Gui, L., Lü, Y., Cai, M., Zhu, C., Tan, Y.-L., Zheng, P., Li, H.-Y., Zhu, J., Zhou, H.-D., Bu, X.-L., & Wang, Y.-J. (2018). Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(4), 1337–1346. <https://doi.org/10.3233/JAD-180176>

Zijlmans, M. A. C., Korpela, K., Riksen-Walraven, J. M., de Vos, W. M., & de Weerth, C. (2015). Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.01.006>

Zvielli, A., Bernstein, A., & Koster, E. H. W. (2014). Dynamics of attentional bias to threat in anxious adults: Bias towards and/or away? *PLoS ONE*, 9(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104025>

Zyoud, S. H., Smale, S., Waring, W. S., Sweileh, W. M., & Al-Jabi, S. W. (2019). Global research trends in microbiome-gut-brain axis during 2009-2018: A bibliometric and visualized study. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1076-z>

VI- Annexes

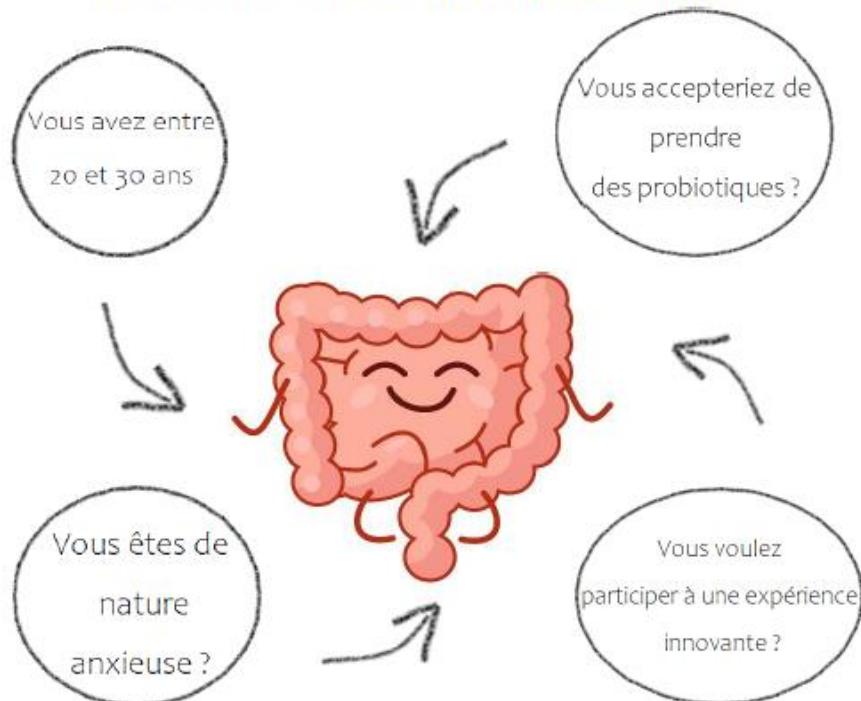
Annexe 1 : Affiche de recrutement



Participant.e.s Recherché.e.s

Etude : L'influence du microbiote intestinal sur l'anxiété

Déroulement de l'étude - Université de Genève



Entièrement confidentiel !



Répondez au
Questionnaire
en ligne !

Pour plus d'information : mathilde.brault@etu.unige.ch

Questionnaire de recrutement pour une étude concernant l'influence du microbiote sur l'anxiété

Dans le cadre de mon mémoire en psychologie, je cherche à mieux comprendre l'influence du microbiote intestinal, autrement dit, des bactéries de l'intestin, sur l'anxiété. Pour ceci, j'ai besoin de personnes volontaires pour participer à mon étude.

Cette dernière se fait en deux phases. Il s'agira de deux rendez-vous d'une heure à Uni Mail, espacés de 45 jours. Lors de cette heure au laboratoire, vous aurez à compléter des questionnaires, faire une tâche d'attention sur l'ordinateur ainsi qu'une tâche de navigation dans un environnement virtuel.

Durant les 45 jours entre les deux rendez-vous, vous aurez à prendre des probiotiques. Il s'agit d'une poudre à diluer, contenant des micro-organismes vivants (bactéries, levures) qui sont la plupart du temps déjà présents à l'intérieur du corps humain, mais souvent en quantité amoindrie. Certains yaourts contiennent par exemple de tels micro-organismes et sont donc des aliments probiotiques.

Afin de réaliser cette étude, j'ai besoin de participants avec un profil particulier, c'est pour cette raison que je vous pose quelques questions, qui vous prendront moins de 5 minutes. Les réponses resteront bien évidemment entièrement confidentielles. Je vous remercie d'avance pour votre aide !

***Obligatoire**

1. Adresse e-mail *

2. Quel âge avez-vous ?

3. Êtes-vous étudiant.e ?

Plusieurs réponses possibles.

Oui

Non

¹ La tâche de navigation dans l'espace n'a pas été réalisée au vu de la complexité de la mettre en place pour respecter les mesures sanitaires.

4. Êtes-vous étudiant.e en psychologie ? Si oui, en quelle année ?

5. Acceptez-vous de prendre des probiotiques dans le cadre d'une recherche universitaire ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
- Non

6. Avez-vous une maladie intestinale ou des troubles intestinaux chroniques ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
- Non

7. Êtes-vous sous médication (antibiotique, pilule contraceptive etc...) ?

8. Suivez-vous un régime alimentaire spécifique ? (Vegan, végétarien, sans gluten ou autres)

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
- Non

9. Vous considérez-vous comme une personne anxieuse ?

Plusieurs réponses possibles.

- Presque jamais
- Parfois
- Souvent
- Presque toujours

10. Considérez-vous que l'anxiété vous pousse à être productif ou productive ?

Plusieurs réponses possibles.

- Presque jamais
- Parfois
- Souvent
- Presque toujours

11. Considérez-vous que l'anxiété a un impact négatif sur votre vie ?

Plusieurs réponses possibles.

- Presque jamais
- Parfois
- Souvent
- Presque toujours

12. Vous arrive-t-il de vous inquiéter de manière excessive pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine, selon vous ?

Plusieurs réponses possibles.

- Presque jamais
- Parfois
- Souvent
- Presque toujours

13. Quelle(s) situation(s) est/sont source d'anxiété pour vous ? (Cela peut aller d'une situation spécifique telle que le travail, la conduite, à de multiples situations comme, par exemple, toutes vos activités quotidiennes ainsi que vos prises de décision en général)

Annexe 3 : Mail d'explication de l'auto-prélèvement de selle

Bonjour,

Vous correspondez au profil recherché pour mon étude et je vous remercie d'avoir répondu au questionnaire.

Il me reste une dernière chose à vous demander. Cette étude est un peu spéciale, car elle cherche à montrer l'influence du microbiote sur notre santé mentale et s'inscrit dans une démarche entre la psychologie et la biologie.

Pour pouvoir mieux identifier cette influence, il est important pour nous d'avoir connaissance de l'évolution de la composition du microbiote entre le début et la fin de la prise de probiotiques. Pour ce faire, il est nécessaire de réaliser deux prélèvements de selles, un au début de l'étude et un à la fin. J'aimerais donc savoir si vous seriez d'accord pour faire de tels prélèvements.

Je conçois que cette demande est particulière et peut vous sembler compliquée et peu ragoutante. En réalité, il s'agit d'une procédure très simple. Vous pourrez faire le prélèvement chez vous après être venu la première fois au laboratoire, lorsque vous passez les différentes tâches et que l'on vous donne les probiotiques ou les placebos : on vous donnera aussi le kit de prélèvement, qui comporte un matériel médical spécialement conçu à cet effet (tube de prélèvement).

La procédure détaillée sera expliquée dans ce kit et vous pourrez me poser toutes les questions que vous souhaitez.

Sachez que tout sera mis en place pour que vous vous sentiez le plus confortable possible. Si vous êtes d'accord, je vous laisse signer le formulaire de consentement qui se trouve en pièce jointe.

En vous remerciant pour votre confiance,

Mathilde Brault

Annexe 4 : Formulaire de consentement



RECHERCHE	
L'influence du microbiote sur l'anxiété à travers la prise de probiotique : étude pilote	
Responsable(s) du projet de recherche :	Roland Maurer, Maître d'Enseignement et de Recherche, roland.maurer@unige.ch

(Dans ce texte, le masculin est utilisé au sens générique ; il comprend aussi bien les femmes que les hommes.)

INFORMATION AUX PARTICIPANTS ET CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Information aux participants

Coordonnées du(des) responsable(s) de la recherche.

Roland Maurer, FPSE, 40 boulevard du Pont-d'Arve, 1205 Genève, tél. 022 379 91 32, privé 079 282 81 21 (24h/24). Mail. Roland.Maurer@unige.ch

Objectifs généraux de la recherche

Cette étude a pour but de nous permettre de savoir dans quelle mesure la prise régulière et prolongée (plus d'un mois) de suppléments probiotiques commercialisés peut améliorer les capacités cognitives et l'humeur chez les personnes anxieuses.

Procédure et durée des expériences et des pauses

L'étude commence par un mail dans lequel vous recevez le formulaire de consentement et seulement une fois acceptez, vous recevez un lien pour passer un questionnaire en ligne sur votre degré habituel d'anxiété (STAI-T), qui nous permettra de vous inclure ou non dans le reste de l'étude.

Si vous êtes admis.e, au cours d'une première séance au laboratoire vous passez un questionnaire, deux tests, et deux expériences sur écran, pour évaluer votre attention, votre mémoire de travail et votre anxiété actuelles; ensuite, 90 doses de probiotique ou de placebo (suivant un tirage au sort), ainsi que deux kits de prélèvement de selles, vous seront distribués. L'étude étant faite à l'aveugle, vous ne serez pas informé.e.s si ce que vous recevez est un probiotique ou un placebo.

Le même jour, chez vous, vous effectuez un auto-prélèvement de selles, à l'aide d'un matériel spécifique et ainsi que cela vous sera expliqué. Suivant le cas, soit vous nous ramènerez vous-même rapidement l'échantillon pour analyse, soit il sera récupéré par nos soins.

Durant les 45 jours suivants, vous prenez chaque jour, selon les instructions qui y figurent, une dose de probiotique ou du placebo.

À la suite de ces 45 jours, vous revenez à l'université pour passer une seconde fois les cinq tests puis vous refaites un prélèvement de selles (de la même manière que la première fois), que vous nous ramenez également.

Finalement, deux semaines plus tard, vous remplissez à nouveau le questionnaire STAI-T, directement depuis chez vous, par ordinateur.

Il se peut que nous devions vous retirer de l'étude avant le terme prévu. Bien que ceci soit extrêmement improbable, cette situation pourrait se produire si vous présentez une réaction inattendue à la prise du produit / du placebo. Veuillez nous rapporter alors tous les produits que nous vous avons remis et que vous n'avez pas utilisés. Si nécessaire, votre médecin traitant sera informé de votre participation à l'étude.

Consentement de participation à la recherche

Sur la base des informations qui précèdent, je confirme mon accord pour participer à la recherche « **L'influence du microbiote sur l'anxiété à travers la prise de probiotique : étude pilote** », et j'autorise :

- L'utilisation des données à des fins scientifiques et la publication des résultats de la recherche dans des revues ou livres scientifiques, étant entendu que les données resteront anonymes et qu'aucune information ne sera donnée sur mon identité. OUI NON
- L'utilisation des données à des fins pédagogiques (cours et séminaires de formation d'étudiants ou de professionnels soumis au secret professionnel). OUI NON
- L'utilisation des auto-prélèvements de selles pour une analyse de la composition du microbiote intestinal, étant entendu que les données resteront anonymes et qu'aucune information ne sera donnée sur mon identité. OUI NON

J'ai choisi volontairement de participer à cette recherche. J'ai été informé-e du fait que je peux me retirer en tout temps sans fournir de justifications.

Ce consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Prénom Nom

Signature

Date

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

L'information qui figure sur ce formulaire de consentement et les réponses que j'ai données au participant décrivent avec exactitude le projet.

Je m'engage à procéder à cette étude conformément aux normes éthiques concernant les projets de recherche impliquant des participants humains, en application du *Code d'éthique concernant la recherche au sein de la Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation et des Directives relatives à l'intégrité dans le domaine de la recherche scientifique et à la procédure à suivre en cas de manquement à l'intégrité* de l'Université de Genève.

Je m'engage à ce que le participant à la recherche reçoive un exemplaire de ce formulaire de consentement.

Prénom Nom

Mathilde Brault



Signature

Date

07/01/2021

Annexe 5 : Liste des codes en fonction des groupes

Study 2020-01936

Les codes sont constitués uniquement de LETTRES MAJUSCULES

Codes: groupe **probiotique**

BJFG
BWHC
CDOI
ESNT
EYKV
FENJ
FSWJ
FWFF
JJRQ
JJVK
MOPI
NIUQ
QCHT
QROO
QXZV
RSBN
TKIY
TZJU
WHCT
WXWU

Codes: groupe **placebo**

BDBY
CPFY
DRLO
DRTR
EKPA
FULM
GMNN
HSFI
HYTA
IYHB
KBJO
MVDO
NDOY
NUMH
OUZH
RCAJ
TWLO
XUEH
ZHXP
ZSCV

Annexe 6 : Etiquette du produit (probiotiques ou placebos)

RANDOMISATION N. FULM		
Etude N° : 2020-01936		
Investigateur:		
Dr. Roland Maurer 40 Boulevard Pont-d'Arve 1211 Genève Tel:+41223799229		
Lot n.: SIV22		Date limite: 09/2022
Contenu: 30 sachets de Slab51, 200 milliards de bactéries (5 souches de Lactobacillus, 2 souches de Bifidobacterium et Streptococcus thermophilus) ou un placebo.		
Posologie / administration: 2 sachets par jour matin et soir pendant 45 jours. Mélanger le produit avec de l'eau, du jus de fruit ou du yaourt et prendre immédiatement. Attention: NE PAS diluer le produit dans des boissons chaudes ou gazeuses.		
Administrer seulement oralement		
PRODUIT À USAGE EXPÉRIMENTAL GARDER LOIN DE LA PORTÉE DES ENFANTS		
Conserver à des températures comprises entre + 2 ° C et + 8 ° C à l'abri de la lumière		
Producteur et distributeur: Ormendes S.A. 24 Chemin des Vignettes , 1008 Jouxten-Mézery (CH)		

Annexe 7 : Kit de prélèvement

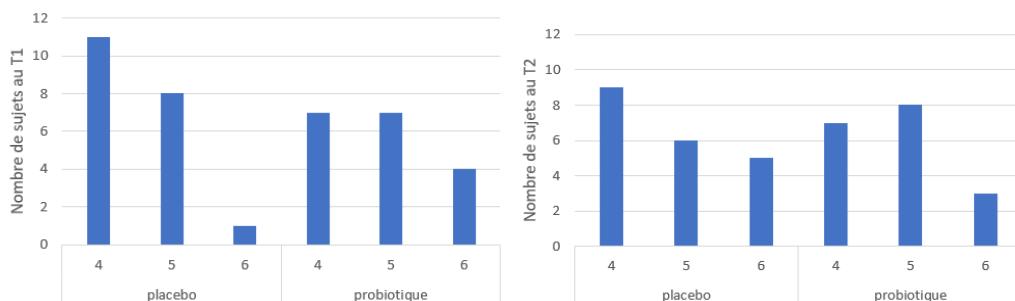
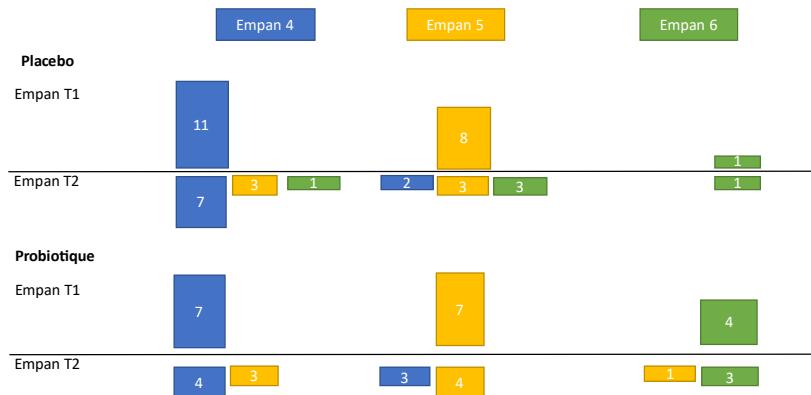


Outil facilitateur pour la récolte d'échantillon

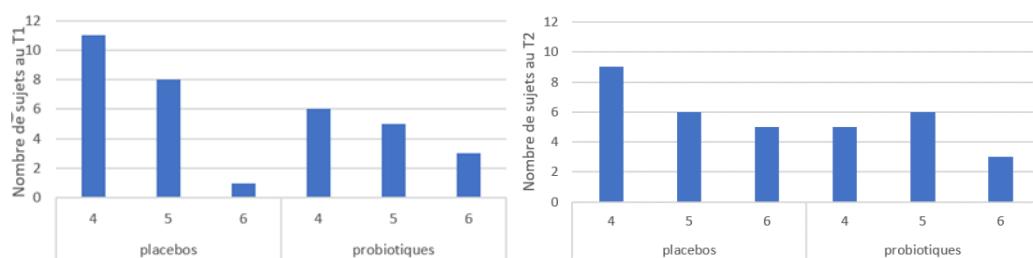


Pot de prélèvement de selle

Annexe 8 : Analyse point à point pour observer l'évolution de l'empan des sujets



Nombre de sujets par empan selon le groupe placebo et probiotiques au T1 et T2.



Nombre de sujets par empan selon le groupe placebos et probiotiques au T1 et T2 sans les 4 scores des sujets du groupe probiotiques mesurées avec erreur.

Annexe 9 : Box plots de la quantification des 8 molécules significativement influencées par le traitement entre le T1 et le T2 lorsque l'effet du genre est pris en compte.

