

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Filière : Sciences biologiques
Option : Biochimie Fondamentale



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème

Psychose et microbiote : Aspects bibliographiques

Présenté par :

Hallouche Sarah

Soutenu le : **Jeudi 15 Septembre 2022**

Devant le jury composé de :

Melle MOULAOUI KENZA

MCB

Présidente

Mme BEDJOU FATIHA

Pr

Examinatrice

Melle AIT-ALI DJIDA SAADIA

MCB

Promotrice

Année universitaire : 2021 / 2022

Dédicaces

Je dédie ce travail,

En premier lieu à moi-même.

À mon Arys qui nous porte espoir et bonheur.

À ma moitié Abderezak, sans qui certains rêves s'éteindraient à jamais.

À mes parents, et à toutes les personnes qui m'ont aidée de près ou de loin pendant cette année universitaire.

Au final, je dédie encore ce travail modeste qui est le fruit d'un travail fait avec amour, et bienveillance à mes cher(e) enseignant(e)s, ainsi qu'à mes encadrants.

« Quand la volonté et la persévérance ne suffisent pas, il faudrait de la folie pour aller plus loin. »

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction	1
Chapitre I : Les psychoses	
I. 1. La psychose	2
I.2. La schizophrénie	3
I.2.1. Définition	3
I.2.2. Contexte épidémiologique	3
I.2.3 Facteurs de risque	5
I.2.4. Sémiologie psychiatrique	5
I.2.4.1. Symptômes positifs.....	10
I.2.4.2 Symptômes négatifs	11
I.2.4.3. Syndrome de désorganisation	11
I.2.4.4. Autres syndromes associés	13
I.2.5. Diagnostic positif de la schizophrénie	13
I.2.5.1. Pronostic et évolution	15
I.2.5.2. Facteurs de bon pronostic.....	15
I.2.5.3. Traitement pharmacologique	15
I.2.5.4. Traitement non pharmacologique	16
Chapitre II : Les microbiotes humains	
II.1. Les microbiotes humains	18
II.2. Le microbiote intestinal.....	18
II.2.1. Chronologie de mise en place du microbiote	18
II.3. Composition du microbiote intestinal	19
II.4. Rôle de la flore intestinale	20
II.5. Axe intestin-cerveau.....	21
II.5.1. Métabolites microbiens.....	22
II.5.2. Hormones intestinales	24
II.5.3. Molécules neuroactives	24
Chapitre III: Microbiote et psychose entre présent et avenir.....	26
Références bibliographiques	30
Annexes	

Liste des abréviations

SCZ : schizophrénie.

SP : symptômes positifs.

SN : symptômes négatifs.

AP : antipsychotique.

APA : antipsychotique atypique.

APAP : antipsychotique à action prolongée.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Ach : Acetyl choline.

GABA : Acide γ -aminobutyrique.

Liste des figures

Figure 01 : Taux d'incidence de la schizophrénie à un an d'après des études mondiales sélectionnées	4
Figure 2 : Symptômes de la schizophrénie	14
Figure 03 : Arbre décisionnel de prise en charge de la schizophrénie	17
Figure 04 : Composition du microbiote du tractus digestif	19
Figure 05 : Illustration schématique simplifiée des principaux rôles du microbiote intestinal au niveau de l'organisme	21
Figure 06 : Illustration schématique de l'axe intestin-cerveau	21

Liste des annexes

Annexe I. Critères diagnostic de la schizophrénie selon le DSM V

Annexe II. Critères diagnostic du trouble psychotique bref selon le DSM V

Annexe III. Critères diagnostic du trouble schizophréniforme selon le DSM V

Annexe IV. Critères diagnostic du trouble schizoaffectif bref selon le DSM V

Annexe V. Critères diagnostic du trouble psychotique induit par une substance ou un médicament selon le DSM V

Annexe VI. Critères diagnostic du trouble psychotique dû à une autre affection médicale selon le DSM V

Introduction

Connues depuis longtemps, les maladies mentales furent longtemps peu explorées. Au cours du siècle dernier, les recherches sur les maladies mentales se sont focalisées sur l'aspect psychanalytique. Toutefois depuis le début du 21^{ème} siècle on assiste à un regain d'intérêt pour la recherche sur les maladies mentales. En effet, le développement de l'imagerie médicale et les techniques de la biologie moléculaire ont permis l'essor des neurosciences de façon général notamment le progrès et l'émergence de nombreuses classes thérapeutiques.

Considérées par l'Organisation Mondiale de la santé parmi les dix maladies les plus invalidantes pour la tranche d'âge des 15-44 ans, les troubles psychotiques –dont la plus fréquente est la schizophrénie- peuvent évoluer sur un mode aigu ou chronique. Faisant d'elles un vrai problème de santé publique.

D'une part la complexité et d'autre part le coût de cette pathologie justifient l'intense activité de recherche consacrée à son sujet, car à ce jour il n'existe pas de principal facteur responsable mais plusieurs facteurs y contribueraient aussi bien comme des facteurs déclencheurs, mais aussi comme des facteurs d'entretien la maladie tels que : l'hérédité, l'environnement, le microbiote, l'épigénétique, les causes infectieuses, la période prénatale, les incidents obstétricaux, les conditions socio-économiques, l'intoxication et les drogues.

Le fait que l'étiologie de la schizophrénie soit imparfaitement comprise explique qu'aucun symptôme ni marqueur paraclinique (qu'il soit biologique ou morphologique) spécifique n'ait pu être défini à ce jour. De tant plus que l'expression clinique de la schizophrénie n'est pas constante dans le temps chez le même patient.

L'orientation de cette recherche vers le rôle du microbiote intestinal semble être une piste intéressante comme l'atteste les récentes recherches ayant associées le déséquilibre du microbiote intestinal à un développement et à l'entretien des épisodes psychotiques.

Ainsi, notre manuscrit est organisé en trois chapitres qui abordent de nombreux concepts notamment la sémiologie clinique de la schizophrénie, le microbiote intestinal, l'axe intestin-cerveau et la potentielle relation existante entre la dérégulation du microbiote et le développement et ou l'entretien des troubles psychotiques. A la fin on aborde certaines perspectives de recherche intéressantes à mener à l'avenir.

Chapitre I

I.1-La psychose

La psychose est la manifestation d'une maladie qui affecte le cerveau, causant une perte de contact avec la réalité. Elle peut entraîner des changements d'humeur, des perturbations de la pensée et des idées anormales. Elle survient environ chez 3 % de la population et touche autant les hommes que les femmes. Un épisode psychotique est un moment déterminé (avec un début et une fin) de perception altérée de la réalité. Les symptômes positifs y sont prédominants. Différentes pathologies peuvent être en cause comme une psychose d'origine toxique, la schizophrénie, un trouble bipolaire ou un trouble délirant (Guelfi & Rouillon, 2017).

Les psychoses sont aussi définies comme étant des troubles psychiatriques assez fréquents en pratique clinique qui peuvent évoluer sur un mode aigu ou chronique, le chef de file étant la schizophrénie(Guelfi & Rouillon, 2017).

Selon la classification du DSM-V les psychoses sont classées selon certaines caractéristiques, ainsi que leur durée en :

- **Le trouble délirant** : Le trouble délirant est caractérisé par une ou plusieurs croyances erronées auxquelles la personne se tient fermement, qui persistent pendant au moins 1 mois, c'est un délire isolé sans d'autres symptômes psychotiques(Kendell, 1988).
- **Le trouble psychotique bref** : Un trouble psychotique bref est rare, il consiste en des idées délirantes, des hallucinations ou d'autres symptômes psychotiques pendant au moins 1 jour mais pendant moins d'un mois, avec finalement retour au fonctionnement pré-morbide(Kendell, 1988).
- **Le trouble schizo-phréniforme** : Le trouble schizo-phréniforme est caractérisé par des symptômes identiques à ceux de la schizophrénie mais qui durent entre un (01) à six (06) mois(Kendell, 1988).
- **La schizophrénie** : c'est une pathologie psychiatrique chronique complexe qui se caractérise par une perception erronée de la réalité, des signes positifs, comme des idées délirantes ou des hallucinations, et des signes négatifs, comme un isolement social et relationnel, ainsi qu'une altération des fonctions cognitives(Kendell, 1988).
- **Le trouble schizo-affectif** : Le trouble schizo-affectif est psychose qui combine à la fois un désordre affectif et un désordre de la pensée. C'est une psychose qui mêle un trouble de l'humeur à un trouble psychotique(Kendell, 1988).

- **Le trouble psychotique induit par une substance, un médicament ou dû à une autre affection médicale** : les caractéristiques de ce trouble psychotique sont principalement des hallucinations ou des idées délirantes qui sont pris en compte comme secondaires aux effets physiologiques directs d'une substance ou bien la conséquence physiologique directe d'une autre affection médicale (Kendell, 1988).

I.2-La schizophrénie:

I.2.1- Définition

Le concept de schizophrénie fait suite à celui de démence précoce et a été décrit par Eugen Bleuler il y a plus de 100 ans dans son ouvrage fondateur : *dementia praecox* en 1911. Toutefois, à ce jour, la schizophrénie n'est toujours pas considérée comme une entité nosographique au sens strict. Elle est actuellement classée parmi les dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité en particulier chez le sujet jeune. De par l'altération du contact avec la réalité qu'elle cause, et d'une autre part la désinsertion socio professionnelle qu'elle implique (Prouteau, 2015).

Bien que la frontière avec d'autres troubles psychiatriques et avec des pathologies somatiques à expression psychiatriques soient floues. Les causes du basculement vers cette pathologie mentale restent incomplètement expliquées. En effet, la physiopathologie de la SCZ n'est pas entièrement élucidée mais résulte de l'interaction entre des facteurs de vulnérabilité génétiques (il semblerait que 70 à 80% des patients atteints de SCZ possèdent une hérédité psychopathologique de premier ou second degré) et des facteurs environnementaux tels que la consommation de drogues. Ainsi, l'hypothèse d'un déséquilibre du microbiote intestinal n'est pas à écarter, actuellement plusieurs équipes de recherche explorent cet axe de recherche (Jablensky & Kalaydjieva, 2003; Prouteau, 2015).

I.2.2-Contexte épidémiologique

Bien que la schizophrénie ne soit pas aussi fréquente que d'autres troubles mentaux, elle reste tout de même l'une des pathologies mentales les plus handicapantes. On compte environ 24 millions de personnes atteintes, soit **une personne sur 300 (1/300)**, dans le monde. Sa prévalence mondiale est estimée à **0,6-1%**, avec un taux **d'une personne sur 222 (1/222)** parmi les adultes. Son incidence a été estimée à **15 nouveaux cas pour 100 000 personnes en France**.

Chapitre I : Généralités sur les maladies mentales

Malheureusement, en Algérie les études épidémiologiques ne sont pas disponibles. Selon les études épidémiologiques la fréquence de la SCZ est considérée comme invariable quelque soit le lieu et les populations, les différentes études estiment que la constance des incidences à travers le monde est probablement due à l'exposition similaires à certains facteurs environnementaux largement répandus à travers le monde(Häfner & an der Heiden, 1997).

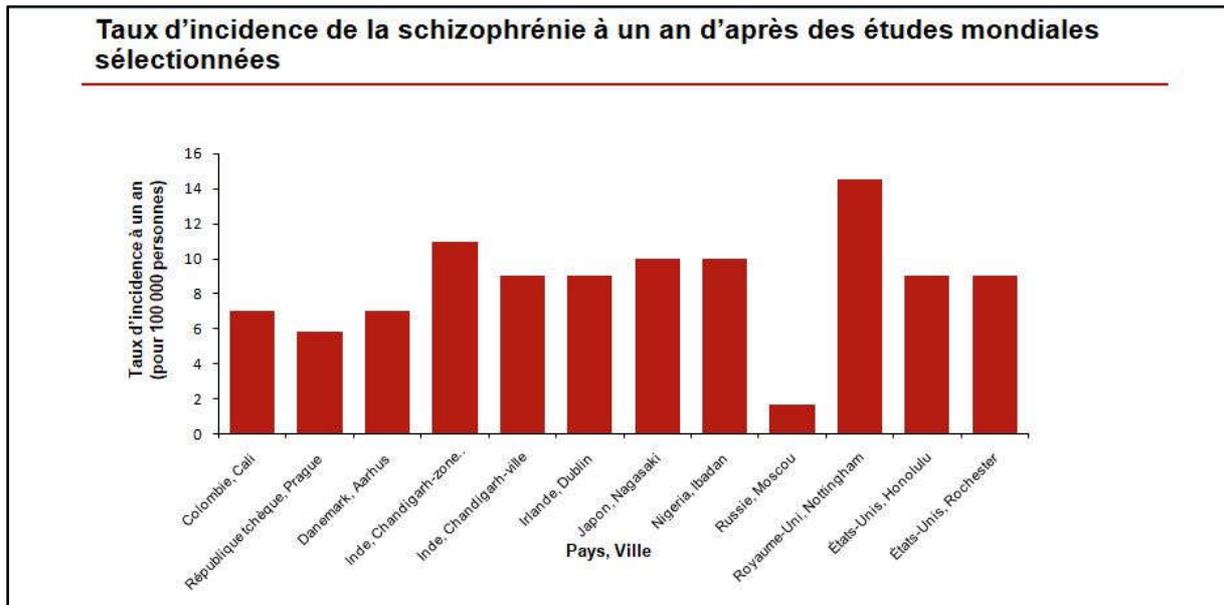


Figure 1 : Taux d'incidence de la schizophrénie à un an d'après des études mondiales sélectionnées (Jablensky, 2000).

Généralement, l'âge de diagnostic de la SCZ est compris entre 15 et 25 ans, c'est pour cette raison, cette pathologie est considérée comme étant la maladie du jeune adulte. Toutefois des formes précoces pré pubertaire ou tardives peuvent exister(Petitjean & Marie-Cardine, 2003).

De façon intéressante l'âge d'apparition des symptômes SCZ (le début de la SCZ) semble être plus tardive chez la femme comparé à l'homme de 5 ans, en d'autres terme l'âge d'apparition est entre 20 et 30 ans(Häfner & an der Heiden, 1997).

Même si les professionnels de la santé estiment que le nombre d'hommes et femmes atteints de SCZ est équivalent, les données statistiques semblent montrer plutôt une prédominance masculine (sex-ratio 1,4). Ces différences entre les données épidémiologiques et le terrain s'expliquent par l'accès au soin plus précoce pour les hommes comparés aux femmes. Ces dernières consultent plus tardivement en raison de l'effet protecteur des

hormones (œstrogènes et progestérones) mais aussi de la prédominance des symptômes positifs de la maladie (Häfner & an der Heiden, 1997).

I.2.3-Facteurs de risque

Comme indiqué précédemment certains facteurs peuvent être considérés comme initiateurs ou potentialisateurs de la SCZ, ces différents facteurs peuvent être soit d'origine génétique ou environnementale (Jablensky & Kalaydjieva, 2003).

I.2.4-Sémiologie psychiatrique

L'émergence des symptômes schizophréniques est généralement précédée par des altérations cognitives et des symptômes prodromiques (c'est-à-dire les symptômes avant-coureurs) non spécifiques (ils sont variables et peuvent être communs à d'autres pathologies). Ces symptômes peuvent être présents deux (02) à cinq (05) ans avant l'émergence du trouble. On peut citer comme exemple : l'isolement, le retrait social, des troubles cognitifs tels que des déficits d'attention, de motivation, d'apprentissage et de résolution de problèmes. Toutefois ces symptômes ne sont pas prédictifs ni spécifiques à la SCZ, comme cité ci-dessus on peut retrouver le retrait social dans d'autres pathologies psychiques tels que la dépression. De façon intéressante des études (Giannitelli *et al.*, 2020) ont rapportées que chez certains patients, la schizophrénie apparaît après un parcours de difficultés d'apprentissage et de développement (Giannitelli *et al.*, 2020; Møller & Husby, 2000).

En absence de critères de validité externe, la SCZ est essentiellement décrite autour de regroupements syndromiques aux caractéristiques cliniques, pronostiques, voire étiopathogéniques propres et donc la présence de plusieurs caractéristiques est primordiale pour le diagnostic de la SCZ (Prouteau, 2015).

Le tableau clinique est actuellement conçu autour de quatre ensembles dimensionnels (quatre critères) trois dimensions symptomatiques principales (positive, négative et désorganisation) dont l'expression est essentielle au diagnostic et une quatrième dimension cognitive, qui n'est pour le moment pas nécessaire pour poser le diagnostic dans les classifications internationales (Pavillon & Maguin, 1993; Prouteau, 2015) ;

I.2.4.1-Symptômes positifs :

Les symptômes positifs désignent des expériences intérieures telles que « entendre des voix, ou voir des personnages de fiction » qui sont des expériences propres à la personne ou des comportements pathologiques qui n'existent pas à l'état normal(Guelfi & Rouillon, 2017).

Les SP sont très fréquents. En effet, entre 48 et 70% des personnes atteintes de SCZ peuvent par exemple entendre des voix, parfois volontiers exprimés (le patient avoue facilement le fait d'entendre quelqu'un lui parler ou écouter des personnes converser entre elles), mais le plus souvent au contraire, tues ou révélées avec la plus grande réticence. Certains patients seront tellement réticents qu'ils n'avoueraient pas cela pendant des années, mais ce sont les autres symptômes qui vont aider au diagnostic(Guelfi & Rouillon, 2017).

Les SP comprennent tout un ensemble de phénomènes en rapport avec une perte des limites psychiques entre soi et autrui, nommés symptômes de premier rang et décrits notamment par Kurt Schneider(Prouteau, 2015).On retrouve notamment :

A- Idées délirantes :

Les idées délirantes correspondent à des altérations du contenu de la pensée entraînant une altération du contact avec la réalité. Les idées délirantes font l'objet d'une conviction inébranlable, inaccessible au raisonnement ou à la contestation par les faits. Il s'agit d'une « *évidence interne* », pouvant être plausible ou invraisemblable, mais qui n'est généralement pas partagée par le groupe socioculturel du sujet(Cvetić *et al.*, 2009).

Dans la schizophrénie, la prévalence des idées délirantes est estimée à plus de 90%. On décrit les idées délirantes par rapport à leur thème, mécanisme et structure ou organisation(Cvetić *et al.*, 2009).

■ Thèmes

Le thème de l'idée délirante correspond au sujet principal sur lequel porte cette idée. Les thématiques peuvent varier à l'infini, être uniques ou multiples, s'associer entre elles de façon plus au moins logique. On peut donner l'exemple d'un fonctionnaire dans une mairie qui présenterait un délire dont le thème peut être la persécution et donc il serait persécuté par ses collègues en général et principalement par son responsable(Guelfi & Rouillon, 2017).

En psychiatrie, on dit qu'on ne délire que sur ce qu'on connaît. En effet, chaque délire est inspiré de la vie et l'entourage du patient.

Chapitre I : Généralités sur les maladies mentales

Dans la schizophrénie, les thèmes sont multiples et hétérogènes : thème de persécution « *personne ne m'aime, mon voisin de palier aussi, je l'ai vu à plusieurs reprises me jeter des regards méchants* », mégalomane « *je suis une star né, tout le monde devrait le savoir* », mystique « *je suis le nouveau messie, dieu m'a donné une mission sur terre* », de filiation « *je suis le fils caché de la reine Elisabeth* », somatique « *je sais que j'ai un cancer caché quelque part, un jour il va se déclarer et il va me tuer* », érotomane « *il m'aime j'en suis sûre, tous les jours il prend le même bus que moi, il le fait exprès pour me croiser* », d'influence « *je suis manipulé par les décideurs de ce monde, nous le sommes tous. Je le sais parce que je les ai déjà vus* », de référence « *hier à la télé le présentateur me disait qu'il fallait que j'aille au Yamen, c'était un message pour moi cette émission sur le Yamen*».

- **Mécanismes :**

Le mécanisme de l'idée délirante correspond au processus par lequel l'idée délirante s'établit et se construit. Il s'agit du mode d'élaboration et d'organisation de l'idée délirante (Cvetić *et al.*, 2009).

Il existe 04 types de mécanisme à l'origine des idées délirantes, à savoir : les mécanismes interprétatif (le patient interprète des signes ou événements externes pour expliquer ses idées délirantes, par exemple « *ma femme prend toujours le même chemin pour déposer notre fils à l'école, elle le fait exprès pour croiser son amant tous les jours sur la même route. Autrement pourquoi prendrait-elle toujours le même chemin, à la même heure ?!* »), hallucinatoire « *je le sais car j'entends la voix d'un homme qui me dit que mon père veut me tuer* », intuitif « *je ne sais pas comment l'expliquer, je le ressens au fond de moi* » et imaginatif « *j'ai des idées dans ma tête qui s'entrechoquent* ».

- **Systématisation :**

Le degré de systématisation évalue l'organisation et la cohérence des idées délirantes. Une idée délirante est considérée peu systématisée lorsque l'organisation est floue, vague et peu cohérente (Cvetić *et al.*, 2009).

Dans la schizophrénie, on retrouve dans la majorité des cas des idées délirantes non systématisées, floues, sans logique, incohérentes, contrairement au trouble délirant persistant de type persécution au cours duquel les idées délirantes sont généralement systématisées et où la cohérence donne une certaine logique à la production délirante (Guelfi & Rouillon, 2017). On peut prendre l'exemple de quelqu'un qui rapporte un délire mais sans qu'il y ait de suite

dans ses idées, on a du mal à suivre le déroulement de l'histoire « je l'ai rencontré dans un vaisseau spatial, mais le président a deux filles, c'est pour ça que ma femme ne m'aime plus ». Par contre dans un délire systématisé il y a une suite dans les idées, et une certaine logique dans l'histoire que d'autres personnes peuvent y adhérer comme l'exemple d'un patient qui venait de rentrer d'Italie où il a vécu 7 ans, il dit qu'il travaille pour les services secrets italiens et son frère le croit car il est bien raconté « *il est trop secret, il a deux téléphones portables, il connaît des gens importants, d'ailleurs ils l'appellent tous les jours. Oui, je pense que mon frère travail avec les services secrets italiens, d'ailleurs c'est avec eux qu'il a appris à parler italien* ».

- **Adhésion :**

L'adhésion aux idées délirantes, qui correspond au degré de conviction attaché à ces idées est variable, mais peut-être partielle. Lorsque la conviction est inébranlable, inaccessible au raisonnement et aux critiques, l'adhésion est dite « totale » lorsque l'adhésion est partielle, le patient est en mesure de critiquer ses propres idées délirantes surtout après un traitement antipsychotique (Guelfi & Rouillon, 2017).

- **Retentissement émotionnel et comportemental :**

Le retentissement émotionnel et comportemental doit être évalué systématiquement : le niveau d'anxiété, souvent majeur, le risque suicidaire, et le risque de passage à l'acte hétéro-agressif (le patient devient dangereux pour les autres et peut agresser verbalement ou physiquement les autres). La dangerosité pour soi-même ou pour autrui peut être la conséquence directe des idées délirantes (échapper au complot, expier ses fautes, se venger d'un persécuteur...). Le patient peut par exemple tenter de se suicider sous injonctions hallucinatoires, c'est-à-dire que la voix qu'il entend lui ordonne de se tuer, tout en le rabaissant et lui disant qu'il ne mériterait pas de vivre (Prouteau, 2015).

B-Hallucinations

L'hallucination est définie comme une perception sans objet (le patient avec SCZ imagine des choses qui n'existent pas). Dans la schizophrénie, 75% des patients présentent des hallucinations à un moment de l'histoire de la maladie, le plus souvent en phase aiguë (Cvetić *et al.*, 2009).

Les hallucinations psycho-sensorielles :

Il s'agit d'hallucinations relevant de manifestations sensorielles. Dans la schizophrénie tous les sens peuvent être touchés : l'ouïe, la vision, l'odorat, la gustation et la cénesthésie(Cvetič *et al.*, 2009).

Les hallucinations auditives sont présentes chez environ 50% des patients, et représentent les hallucinations les plus fréquentes. Il peut s'agir de sons simples (sonnerie, mélodie), mais le plus souvent il s'agit de voix nettement localisée dans l'espace, on parle alors d'hallucinations acoustico-verbales. Celles-ci peuvent converser entre elles et s'adresser au sujet à la troisième personne. Il s'agit en général de phrases courtes avec une connotation négative. Des attitudes d'écoute, la mise en place de moyen de protection (écouter de la musique, se concentrer sur une tâche, se boucher les oreilles, des réponses brèves ou en aparté, un soliloque (fait de parler tout seul), une distractibilité pendant l'entretien sont évocateurs d'hallucinations auditives dont le sujet ne parle pas toujours spontanément(Cvetič *et al.*, 2009; Mueser & McGurk, 2004).

Les hallucinations visuelles touchent quant à elles 30% des patients souffrant de schizophrénie. Elles peuvent être élémentaires (lumières, tâches colorées, phosphènes, ombres, flammes, flashes, parfois comme une âme sortant d'un corps, d'un phœnix volant dans le ciel, ou de façon plus angoissante, des démons et des morts sortants du sol (Guelfi & Rouillon, 2017).

Les hallucinations tactiles (sens du toucher superficiel) sont présentes chez environ 5% des patients souffrant de schizophrénie. Les patients peuvent sentir des coups de vent sur le visage, des sensations de brûlures, de piqûres, le corps d'un individu à côté d'eux, ou croient toucher des objets, des animaux etc(Guelfi & Rouillon, 2017).

Ces hallucinations peuvent être rapportées à des contacts manuels, des phénomènes d'électrisation ou la sensation d'être couvert de parasites. Les sujets touchent parfois leurs hallucinations pour tenter de les éliminer (écraser les parasites)(Guelfi & Rouillon, 2017).

Les hallucinations gustatives, et les hallucinations olfactives sont les moins fréquentes et elles portent le plus souvent sur des mauvaises odeurs provenant du patient lui-même, ou les hallucinations cénesthésiques, qui intéressent la sensibilité interne. Il peut s'agir

d'impressions de transformation du corps dans son ensemble (évidement, éclatement, possession animale ou diabolique, transformation corporelle, sensations d'être traversé de part et d'autre par un voile ou parfois une balle ou d'impression localisées à une partie du corps, éventuellement la sphère sexuelle(Guelfi & Rouillon, 2017).

-Intrapsychiques

Les hallucinations intrapsychiques correspondent à un phénomène psychique, vécu dans la propre pensée du patient sans manifestation sensorielle. Ces hallucinations ne présentent pas de caractère de sensorialité ni de spatialité ; elles sont perçues comme des phénomènes intrapsychiques étrangers au sujet(Mueser & McGurk, 2004).

La pensée prend alors une forme hallucinatoire avec des voix intérieures, des murmures intrapsychiques. Le sujet souffrant de ce type d'hallucinations peut entendre ses pensées comme si elles venaient d'autrui et a l'impression de vol, de divulgation, de devinement de la pensée, de transmission de la pensée, de pensées imposées...etc(Cvetić *et al.*, 2009).

Dans le phénomène d'écho de la pensée, le sujet entend ses propres pensées répétées à voix haute, comme renvoyées par un écho. Ces phénomènes traduisent une perte de l'intimité psychique. Le patient a l'impression qu'il y aurait des personnes qui écoutent ce qui se passe dans sa tête, ou qu'il y ait des personnes qui lisent dans ses pensées et donc il n'a plus d'intimité psychique pour autrui(Guelfi & Rouillon, 2017).

I.2.4.2-Symptômes négatifs

Les signes négatifs, correspondent à des expériences intérieures ou des comportements considérés comme normaux qui sont défailants ou absents. Les SN regroupent les signes cliniques qui traduisent un appauvrissement de la vie psychique(Crocq & Guelfi, 2015)

A-Niveau affectif :

Les affects sont émoussés (sont moins vifs et presque inexistant) et sans réaction aux événements extérieurs. Cela se traduit par l'absence d'émotions dans l'expression du visage et dans l'intonation de la voix. Au niveau physique, le regard est fixe, le corps paraît figé et le sourire rare. L'ensemble de ce tableau donne à l'interlocuteur une impression de froideur, de détachement et d'indifférence(Boutros *et al.*, 2014).

Une anhédonie, c'est un concept qui se définit comme une perte de capacité à éprouver du plaisir, peut également être présente.

B-Niveau cognitif :

La pauvreté du discours (alogie) se manifeste par des difficultés à converser avec des réponses brèves et évasives (Green *et al.*, 2000).

C-Niveau comportemental :

L'apragmatisme est une incapacité à entreprendre et planifier des actions. Au maximum, le patient peut rester assis ou au lit (clinophilie) à ne rien faire en permanence, jusqu'au point de négliger son hygiène (incurie) (Boutros *et al.*, 2014).

L'aboulie est une incapacité à mettre en œuvre et maintenir une action, marquée par une diminution de la motivation.

Dans le SN de la schizophrénie, l'aboulie et l'apragmatisme peuvent entraîner une vie relationnelle pauvre, sans recherche de contact, ainsi qu'une perte de l'intérêt social ou retrait social.

I.2.4.3-Syndrome de désorganisation

La désorganisation se manifeste par une déstructuration de la pensée et du comportement. Il correspond à la perte de l'unité psychique entre cognitions, émotions et comportements (de Sousa *et al.*, 2019).

A-Cognitif

- Altérations du cours de la pensée

L'altération du cours de la pensée se traduit par un discours diffluent (elliptique, sans idée directrice) et des propos décousus, parfois incompréhensible. Le sens des phrases est obscur, le discours est hermétique et la pensée impénétrable. On retrouve également des barrages (brusques interruption du discours, en pleine phrase, suivie d'un silence plus au moins long) et un fading (ralentissement du discours et réduction du volume sonore) (de Sousa *et al.*, 2019).

- Altérations du système logique ou illogisme

La pensée du patient désorganisé ne repose pas sur des éléments de logique communément admis, ce qui peut se traduire par : l'ambivalence (tendance à éprouver ou à manifester

simultanément deux sentiments opposés à l'égard d'un même objet), le rationalisme morbide (logique incompréhensible, raisonnement à partir d'arguments ne reposant sur aucun élément de réalité) et le raisonnement paralogique (qui s'appuie sur des intuitions, des mélanges d'idées, des analogies). Chez ces patients on note également une altération des capacités d'abstraction (interprétation des propos au premier degré que l'on peut évaluer par exemple en demandant la signification de proverbes)(Chambon *et al.*, 2008).

- ***Altérations du langage***

Le débit verbal du patient peut être variable : de très lent à très rapide, parfois associé à un bégaiement intermittent. On peut retrouver un certain maniérisme marqué par l'utilisation d'un vocabulaire précieux (il va puiser dans un dictionnaire de mot peu utilisé dans la vie de tous les jours)et décalé(Guelfi & Rouillon, 2017).

La forme du langage peut également être modifiée : utilisation de néologismes (nouveaux mots), ou de paralogismes (nouveau sens donné à des mots connus, ou déformations de mots existants)(Chambon *et al.*, 2008).

Au maximum, il peut exister un véritable néo-langage totalement incompréhensible (jargophilie ou schizophilie) et donc le patient va utiliser ses propres mots inventés par lui et incompréhensible pour les autres enfin d'expliquer la situation.

B- Affectif

On retrouve ici essentiellement le phénomène d'ambivalence affective ou discordance idéo affective qui s'exprime par la coexistence de sentiments et d'émotions contradictoires.

L'ambivalence se manifeste aussi par l'expression d'affects inadaptés aux situations, par des sourires discordants et des rires immotivés témoignant de l'incohérence entre le discours et les émotions exprimées. Le patient peut par exemple parler du décès de sa mère tout en riant aux éclats sachant qu'il est triste(de Sousa *et al.*, 2019).

C- Comportemental

La désorganisation comportementale est le reflet de l'absence de relation entre les différentes parties du corps, entre les pensées et le comportement.

Chez ces patient on remarque le plus souvent un maniérisme gestuel (mauvaise coordination des mouvements) et des parakinésies (décharges motrices imprévisibles, paramimies) induisant des déformations de l'expression du visage(de Sousa *et al.*, 2019).

I.2.4.4-Autres syndromes associés

Ils correspondent à des troubles cognitifs avec atteinte de processus mentaux permettant au sujet de traiter les informations de son environnement.

A- Altérations des fonctions cognitives

Les altérations cognitives sont fréquentes (environ 70%) et souvent sévères dans la schizophrénie. D'un point de vue qualitatif, les domaines cognitifs reconnus les plus altérés sont les fonctions exécutives et donc le patient serait incapable d'exécuter un geste normalement comme boutonner sa chemise, la mémoire épisodique verbale, l'attention et la vitesse de traitement de l'information(Green *et al.*, 2000; Mueser & McGurk, 2004).

B- Symptômes thymiques associés

Les symptômes thymiques sont fréquents dans la schizophrénie. Ainsi, 80% des patients présentent des symptômes thymiques lors du premier épisode psychotique(Crocq & Guelfi, 2015).

Selon Jean Delay, la thymie est définie comme étant« *cette disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives qui donnent, à chacun de nos états d'âmes, une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur* »(Crocq & Guelfi, 2015).

Des symptômes maniaques (excitation psychomotrice, tachypsychie, impulsivité) sont souvent observés lors des épisodes aigus de schizophrénie. D'autre part, un épisode dépressif caractérisé (dit post-psychotique) constitue la complication la plus fréquente au décours d'un épisode aigu(Mueser & McGurk, 2004).

I.2.5-Diagnostic positif de la schizophrénie

Le diagnostic est clinique. Il faut que les critères suivants soient remplis :

L'association d'au moins deux syndromes présents dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois parmi les suivants :

Chapitre I : Généralités sur les maladies mentales

- Syndrome positif (idées délirantes ou hallucinations).
- Syndrome de désorganisation.
- Syndrome négatif.

Les difficultés engendrées (c'est-à-dire que les domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation) doivent persister au moins 6 mois :

-Si les difficultés engendrées persistent au moins un jour mais moins d'un mois, on parle de troubles psychotiques brefs.

-Si les difficultés engendrées durent entre un et six mois, on parle de trouble schizophréniforme.

-Des répercussions fonctionnelles sociales ou professionnelles depuis le début des troubles.

-L'absence de diagnostic différentiel psychiatrique (trouble schizo-affectif, dépressif, bipolaire) ou non psychiatrique (substances psycho-actives, ou autres pathologies)(Crocq & Guelfi, 2015; Demily & Franck, 2013; Pavillon & Maguin, 1993).

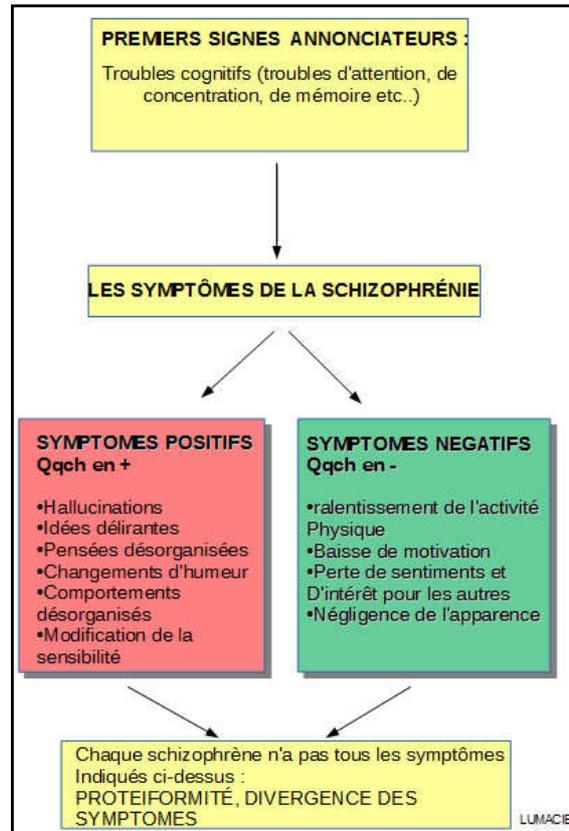


Figure 2 : Symptômes de la schizophrénie (Demily & Franck, 2013)

I.2.5.1-Pronostic et évolution :

L'évolution de la schizophrénie est variable mais généralement chronique, marquée par des épisodes aigus plus au moins espacés, avec des intervalles inter-épisodes plus au moins symptomatiques. Le déficit est variable, et se stabilise généralement après 2 à 5 ans d'évolution(Demily & Franck, 2013). Le premier épisode ou les rechutes sont favorisés par les facteurs de stress (consommation de substance psycho-active, rupture, deuil...)

La schizophrénie est associée à une diminution de l'espérance de vie. En effet, la mortalité des personnes souffrant de schizophrénie est 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'ensemble de la population, en raison principalement de comorbidités parmi lesquelles les maladies cardiovasculaires figurent en tête. La prise en charge globale de la santé des patients souffrant de schizophrénie dont l'accès aux soins est généralement limité doit donc être multidisciplinaire (médecin généraliste, psychiatre, endocrinologue...)(Laursen *et al.*, 2014)

Le suicide est également un des facteurs expliquant la mortalité plus importante de cette population puisque 5% des patients souffrant de schizophrénie décèdent par suicide.

Cependant, grâce aux progrès réalisés au niveau pharmacologique et psychothérapeutique, il est possible dans 20 à 25% des cas d'obtenir une rémission complète voire une guérison de la schizophrénie et dans une majorité des cas, de conserver une qualité de vie globalement satisfaisante même si 50 à 75% dans patients ne retrouvent pas leur niveau de fonctionnement antérieur(Laursen *et al.*, 2014).

I.2.5.2-Facteurs de bon pronostic.

On retrouve parmi ces facteurs :

- Sexe féminin.
- Environnement favorable.
- Bon fonctionnement prémorbide.
- Début tardif.
- Bonne conscience du trouble.
- Prise en charge précoce et traitement antipsychotique bien suivi.
- La prise en charge.

I.2.5.3-Traitement pharmacologique :

Le traitement pharmacologique de référence se base sur l'utilisation de médicaments, à savoir des antipsychotiques(Demily & Franck, 2013).

A-Objectifs généraux du traitement.

Les objectifs varient selon trois buts à atteindre, à savoir :

- -Le premier objectif concerne l'épisode aigu, et le contrôle rapide des symptômes mettant potentiellement en danger le patient et son entourage (agitation, auto ou hétéro-agressivité). L'épisode aigu est caractérisé par la recrudescence des symptômes, le traitement antipsychotique doit impérativement être initié ou modifié rapidement.
- -Le choix et l'adaptation du traitement de fond sont réalisés dans un deuxième temps selon l'évolution des symptômes et de la tolérance.
- Dans un troisième temps, en phase de rémission, les objectifs thérapeutiques consistent à diminuer le risque de rechute et à minimiser le retentissement de la maladie et celui des effets indésirables du traitement.

L'objectif est la monothérapie antipsychotique. Le choix de l'AP est fait en fonction de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance des traitements déjà reçus(Petitjean & Marie-Cardine, 2003).

Ce traitement doit être approprié à la phase aiguë et au long terme, il est prescrit à la posologie la plus efficace, et il est recommandé de diminuer la posologie jusqu'à obtention de la dose minimale efficace(Petitjean & Marie-Cardine, 2003).

En cas d'inefficacité, un autre traitement AP peut être proposé en deuxième intention. Lorsque la symptomatologie a résisté à deux AP de deuxième génération à posologie efficace pendant une durée suffisante, la clozapine doit être envisagée. Et comme pour toute pathologie chronique, il convient de privilégier la molécule associée au meilleur rapport bénéfice/risque(Petitjean & Marie-Cardine, 2003).

Dans la situation où l'observance est difficile ou si le patient préfère cette forme, certains antipsychotiques d'action prolongée APAP ou retard existent sous forme intramusculaire, permettant selon les molécules une injection tous les 15 jours, 3 semaines, 4 semaines ou 3 mois(Petitjean & Marie-Cardine, 2003).

I.2.5.4-Traitements non pharmacologiques.

En plus de l'utilisation de molécules chimiques, le traitement peut être d'une autre nature, on retrouve notamment :

- Traitement physique : l'électro-convulsivo-thérapie ou la stimulation magnétique transcrânienne.
- Psychothérapie cognitivo-comportementale.
- Education thérapeutique.
- Remédiation cognitive.
- Réadaptation psychosociale.

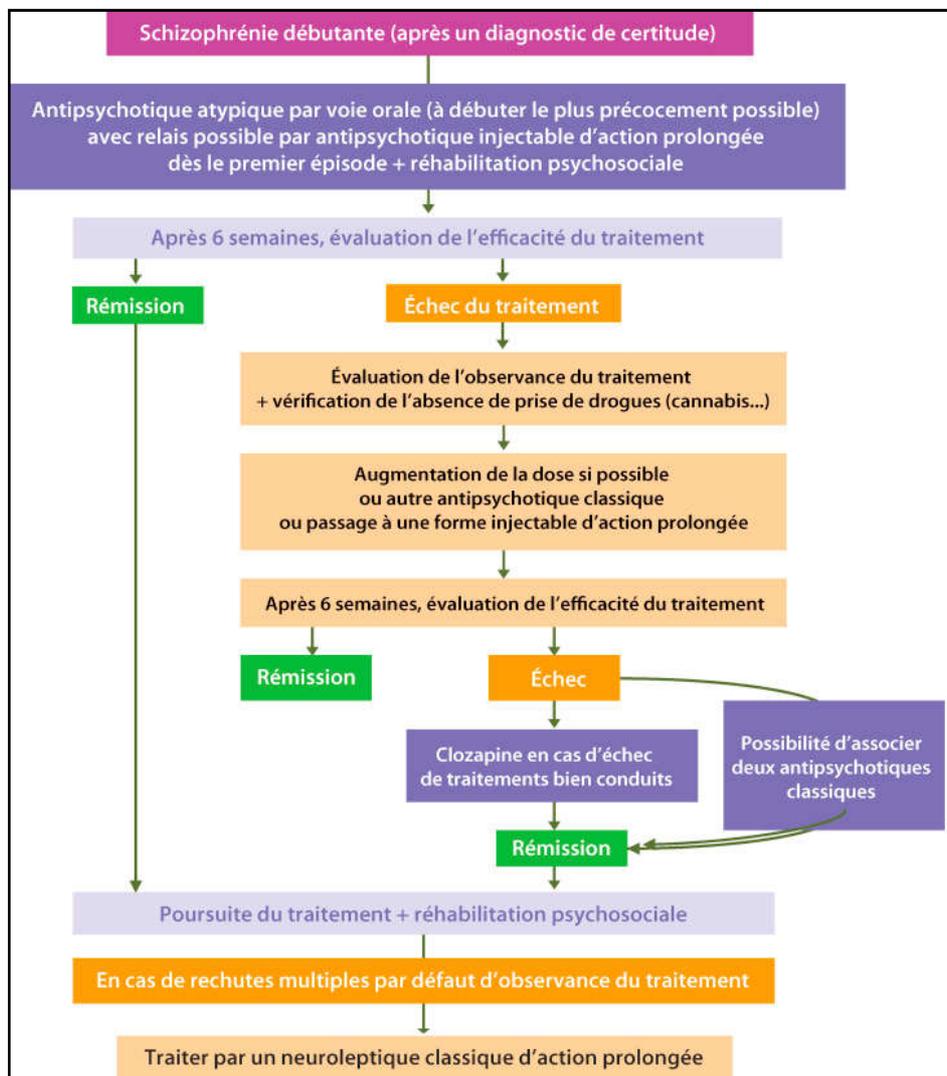


Figure 3 : Arbre décisionnel de prise en charge de la schizophrénie(Kocak & Fagnère, 2019).

Chapitre II

II.1-Les microbiotes humains

Les microorganismes colonisent tous les environnements possibles et envisageables sur terre. Il forment la vie cellulaire la plus importante qui puisse exister, vivant ainsi en communauté et en symbiose avec l'hôte, notamment à la surface corporelle et interne des organismes vivants (Schnupf *et al.*, 2018).

Les êtres vivants hébergent des milliards de communautés microbiennes à la surface des tissus de la peau et des muqueuses constituant de véritables écosystèmes. Concevant ce qu'on appelle « **le microbiote** » appelé autrefois flore, distribué dans différents compartiments. Pouvant vivre en interface entre l'organisme et le milieu extérieur : peau (microbiote cutané), et muqueuses: nasale (microbiote respiratoire), buccale (microbiote oral) ainsi que vaginale (microbiote vaginal), et à l'interface de certains organes tels que le microbiote intestinal, qui est quantitativement le plus important. En effet, ce dernier compte à lui seul 10^{12} à 10^{14} microorganismes chez l'Homme, et représente l'ensemble des microorganismes présent dans tous les microbiotes (niches écologiques) du corps, et environ 2 kg de notre masse corporelle (Fanny Calenge, 2014).

II.2-Le microbiote intestinal

Le tractus gastro-intestinal abrite des millions de microorganismes, notamment: virus, champignons, protozoaires, et principalement des bactéries, inoffensifs, voir bénéfiques pour la plupart, constituant un écosystème complexe, désignant le « **microbiote intestinal** ». Il comporte dix fois plus de microorganismes que l'ensemble des cellules humaines et dont le nombre de gènes est cent cinquante fois supérieur au génome humain. Il est considéré aujourd'hui comme un organe à part entière, un organe immunitaire avec 60 à 70 % des cellules immunitaires; et considérablement un deuxième cerveau avec 100 à 200 millions de neurones (Marteau, 2013).

II.2.1-Chronologie de mise en place du microbiote ?

Le microbiote intestinal se met en place au cours du temps, lors de la phase prénatale, le microbiote est absent, se trouvant dans un endroit stérile.

Ce n'est qu'à la naissance que l'individu commence à être colonisé et à vivre en symbiose avec les micro-organismes, au fur et à mesure de son interaction avec l'environnement.

Jusqu'à ce qu'il se mette définitivement en place dès l'âge de 3 ans chez l'Homme. Il reste ainsi relativement stable au cours de la vie d'un individu en absence de perturbations (Bourlioux, 2014). Le microbiote intestinal est principalement doté d'un phénomène de résilience, c'est-à-dire le retour à l'équilibre après un événement perturbateur (Landman & Quévrain, 2016).

II.3-Composition du microbiote intestinal

La composition de la flore tapissant la paroi de l'intestin diffère selon les individus, l'âge, la période de vie d'une personne et l'environnement. L'abondance des bactéries varie selon les compartiments du tractus, qui croît progressivement de l'estomac vers le côlon (Bourlioux, 2014)

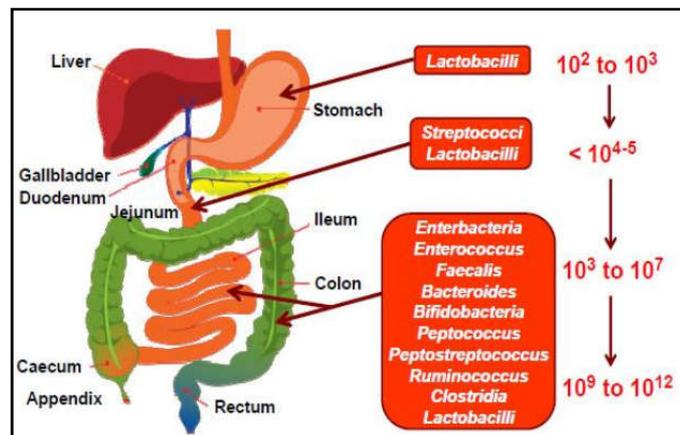


Figure 4 : Composition du microbiote du tractus digestif (Konturek et al., 2015). La concentration des espèces bactériennes est estimée en (CFU/ml)

La composition de la flore intestinale a pu être identifiée par la réalisation de culture en microbiologie classique et par des techniques de séquençage à haut débit « métagénomique » effectué sur des échantillons du mucus intestinal et matière fécale, ce qui a permis d'élaborer un arbre phylogénique des différentes classes bactériennes (Lepage, 2017). Les bactéries du tractus digestif dominant sont relativement réparties en six phylums principaux : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, et Verrucomicrobia. Le phylum Firmicutes (bactéries Gram +) représente plus de la moitié de la flore totale, composé de plus de 200 genres différents avec une dominance de 95 % du genre *Clostridium*.

Le phylum Bacteroidetes est également présent avec 10 à 30 % des bactéries total, constitué principalement des genres *Bacteroides* et *Prevotella*. Les Actinobacteria avec moins de 10%, d'autres genres bactériens sont présents tels que Lactobacilles et Streptocoques avec moins de 2% ainsi que les entérobactéries avec moins de 1% (Gérard, 2011; Rinninella *et al.*, 2019).

II.4-Rôle de la flore intestinale

La biomasse bactérienne présente au sein de l'intestin a une importance majeure dans la physiologie intestinale et la santé humaine, formant un espace métabolique intégré pour la digestion et plusieurs fonctions:

- **Effet barrière** : le microbiote protège la paroi digestive contre l'invasion des microorganismes étrangers. En effet, certaines bactéries peuvent produire des bactériocines(ex : défensines), des molécules anti-inflammatoires telles que les cytokines. Et peuvent stimuler le système immunitaire inné induisant la sécrétion d'IgA sécrétoire et de peptide antimicrobien.
- **Effet métabolique** : les bactéries intestinales présentent des fonctions métaboliques de dégradation, transformation et de synthèse, comme la dégradation des fibres et protéines non digestibles issues de l'alimentation. La formation de nombreux métabolites : acides aminés, pyruvate, acides gras à chaîne courte, vitamines, xénobiotiques est nécessaire à la fois à leur croissance et permet d'assurer des fonctions métaboliques utilisées par l'organisme (Bourlioux, 2014; Landman & Quévrain, 2016).
- **Effet trophique** : le microbiote intestinal est impliqué dans le développement et maturation du tube digestif, du cerveau, du système immunitaire ainsi que les os. Il assure aussi l'angiogenèse et régule la pression sanguine (Fanny Calenge, 2014).

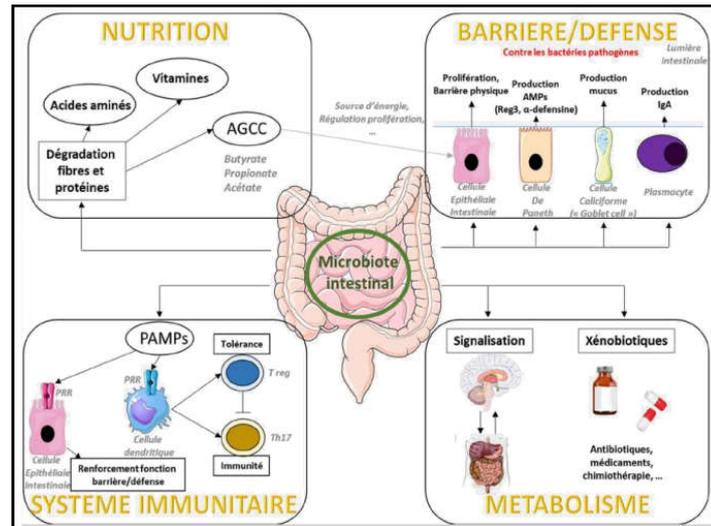


Figure 5 : Illustration schématique simplifiée des principaux rôles du microbiote intestinal au niveau de l'organisme (Dougé et al., 2020)

II.5- Axe intestin – Cerveau

Plusieurs études préliminaires évoquent la relation entre le microbiote et le cerveau. Elles soutiennent l'idée que les molécules composant l'intestin et les molécules libérées au niveau de ce dernier peuvent influencer le fonctionnement du SNC. Ainsi, on retrouve quatre voies, à savoir la voie endocrine, la voie métabolique, la voie immunitaire et enfin la voie nerveuse (Rabot, 2015).

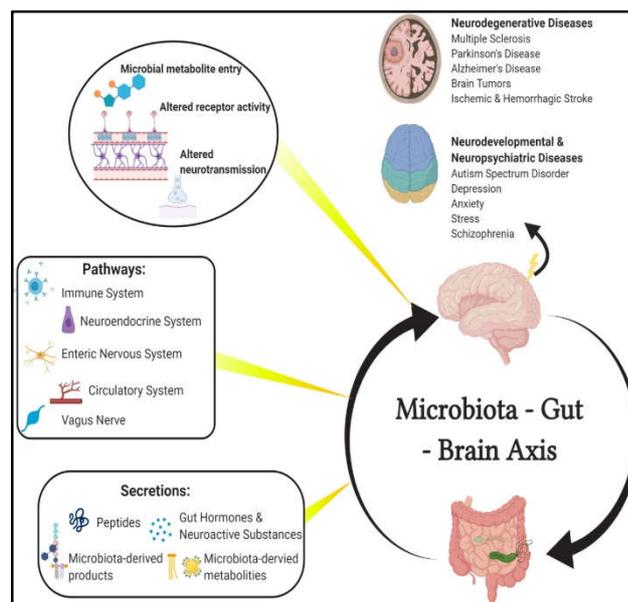


Figure 6 : Illustration schématique de l'axe intestin-cerveau (Liu et al., 2022).

Une perturbation de la composition ainsi que de la diversité du microbiote intestinal peuvent altérer le système nerveux, induisant l'apparition de diverses maladies neurologiques et également affecter la physiologie de l'hôte impliquant des troubles de comportements (troubles neurocomportementaux)(Aitbali *et al.*, 2018). Une autre voie d'altération de l'axe microbiote-cerveau est celle des neurotransmetteurs. Certains microorganismes du microbiote intestinal synthétisent certains neurotransmetteurs tels que le GABA, l'ACh, la sérotonine ainsi que la catécholamine ou autre. Une perturbation de la composition de la flore intestinale peut induire au dysfonctionnement de l'axe cerveau- intestin et donc une altération du cerveau (Jaglin Mathilde, 2013).

La connexion ou interface de communication entre l'intestin et le cerveau est notamment assurée par le nerf vague. Ce dernier semble jouer un grand rôle dans les relations intestin-cerveau. *Citrobacter rodentium* est une bactérie utilisée comme agent infectieux pour modéliser les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Son utilisation chez la souris a permis de montrer une augmentation :

- Des comportements anxieux dans le test de l'openfield.
- De l'activation du nerf vague (réactivité c-Fos), témoignant d'une transmission de signaux afférents vagues, liés à *C. rodentium*, de l'intestin vers le cerveau. L'importance du nerf vague est également confirmée par le recours à la vagotomie : celle-ci diminue la réponse immunologique centrale (marquage c-Fos au niveau hypothalamique) chez le rat suite à une incubation de *Salmonella typhimurium* dans l'estomac. Il n'en reste pas moins cependant que d'autres voies de communication semblent exister en dehors du nerf vague. Ainsi, des souris infectées par *Trichuris muris* ont montré une augmentation des comportements anxieux dans le test de la chambre claire/obscur, une baisse des taux d'ARN messager (ARNm) du BDNF dans l'hippocampe, une altération du métabolisme du tryptophane (élévation du ratio kynurénine/tryptophane au niveau plasmatique) et des augmentations des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale [TNF-] et interféron), mais in fine une vagotomie pré-infection ne bloque pas l'apparition des comportements anxieux dans le test précité(Liu *et al.*, 2022).

II.5.1-Métabolites microbiens

L'existence de voies de communication alternatives au nerf vague entre l'intestin et le cerveau est aujourd'hui bien établie. Un grand nombre d'expérimentations ont permis d'identifier différentes bactéries qui sont capables de produire un ou plusieurs neurotransmetteurs, parmi lesquels l'acide -aminobutyrique (GABA), la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine ou encore l'acétylcholine. Ainsi, le GABA est synthétisé à partir du glutamate via des lactobacilles et des bifidobactéries, et une relation a même été établie entre les modifications des taux de GABA dans l'intestin et dans le cerveau(Ludivine Laurans, 2021).

La voie dite de la kynurénine est identifiée comme la principale voie catabolique de dégradation du tryptophane, avec prioritairement la conversion de ce dernier en kynurénine qui est catalysée par deux enzymes : la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO) et l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO). Les catabolites du tryptophane (Trycat, pour tryptophan catabolites) ont des effets multiples et parfois opposés, mais l'on peut par exemple relever que l'activation de l'IDO pourrait être impliquée dans la genèse des symptômes dépressifs par la production d'acides kynurénique et quinolinique et qu'il a été par ailleurs montré que certaines espèces de la classe bactérienne Clostridia montrent justement un niveau élevé d'expression d'IDO(Ludivine Laurans, 2021).

Aujourd'hui, de nombreuses données sont disponibles pour établir des relations entre le métabolisme des acides gras et le microbiote. Les acides gras à courtes chaînes (principalement les acides acétique, propionique et butyrique), qui sont largement produits de manière anaérobie par le microbiote intestinal, semblent jouer un rôle dans la lutte contre les phénomènes inflammatoires. Une diminution de leur taux a été notamment associée aux maladies inflammatoires de l'intestin, l'obésité et le diabète, mais également à l'autisme et la dépression. Il a été noté que les niveaux de lipides sériques portant sur les phospholipides, les acides gras libres, ou encore les acides eicosapentaénoïque, arachidonique et docosahexénoïque apparaissent liés à un microbiote spécifique avec notamment des Bifidobacterium, des Bacteroides, des Lactobacillus, des Enterococcus et des Candida. Parmi les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, les acides arachidonique (lignée des oméga-6) et docosahexénoïque (lignée des oméga-3) sont réputés jouer un rôle important dans les processus neuro-développementaux, dont la neurogénèse, et leur concentration dans le cerveau serait impliquée dans les phénomènes d'apprentissage et de mémoire, tandis que leur

carence, en modifiant la fonctionnalité des systèmes de neurotransmission, influencerait l'émergence des états anxieux et dépressifs.

Enfin, même si l'influence réelle des « neuro-métabolites microbiens » sur le système nerveux central demeure encore indéterminée, il est en revanche clairement établi qu'un certain nombre de souches bactériennes produisent bien d'authentiques neurotransmetteurs dont le passage dans la circulation sanguine ou l'influence sur le nerf vague pourraient contribuer à des effets centraux. Lyte, en 2011, a par exemple rapporté la production de sérotonine par les *Candida*, les *Streptococcus*, les *Escherichia* et les *Enterococcus*, celle de dopamine par les *Bacillus* et les *Serratia*, de noradrénaline par les *Escherichia*, les *Bacillus* et les *Saccharomyces*, de GABA par les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* ou encore d'acétylcholine par les *Lactobacillus*(Bercik *et al.*, 2012; Mayr *et al.*, 2005).

II.5.2-Hormones intestinales

Des études ont montré des liens occasionnels entre l'obésité et les troubles de l'humeur. Ceci fut renforcé par des corrélations de plusieurs hormones intestinales (c.-à-d. CCK, ghreline et 5-HT) avec l'anxiété et la dépression(Jenkins *et al.*, 2016).

En effet, la 5-HT est l'un des exemples d'hormones intestinales avec une grande diversité de sous-type et de localisation des récepteurs; lorsqu'elles sont produites par les cellules entérochromaffines (CEE). En effet, il a été observé que la 5-HT favorise la sécrétion de cytokines à partir de lymphocytes et de monocytes et envoie des signaux au SNC par l'activation d'afférents sensoriels vagues(Dürk *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2014).

Par conséquent, il convient de mentionner que le microbiote est fortement impliqué dans la production et la libération d'hormones intestinales. Il est important de noter, toutefois, que les hormones intestinales peuvent aussi affecter le microbiote; la 5-HT, par exemple, peut être libéré par les CEE et sécrété vers la lumière intestinale, modifiant ainsi le profil microbien intestinal(Kwon *et al.*, 2019). Par conséquent, il est important de séparer la cause et l'effet de l'hormone intestinale- et contextualiser les résultats pour guider la conception thérapeutique du SNC.

II.5.3-Molécules Neuroactives

Elles représentent une autre classe de molécules affiliées au microbiote et qui influencent également l'axe intestin-cerveau et cela par l'intermédiaire du système nerveux entérique (partie du système nerveux autonome contrôlant le système digestif). Il a été observé que les microbes intestinaux modulent, sinon synthétisent directement, des substances neuroactives comme la dopamine, la noradrénaline, l'acétylcholine, l'histamine, la mélatonine et l'acide gamma-aminobutyrique qui, à leur tour, modulent le SNC (Clarke *et al.*, 2013).

Cependant, il reste à démontrer comment ces molécules neuroactives affectent le SNC car elles sont incapables de contourner le BBB. Des recherches plus poussées sur les voies des substances neuroactives modulées dans l'intestin sont nécessaires.

Chapitre III

Chapitre III : Microbiote et psychose, entre présent et avenir

Le microbiote intestinal peut influencer le fonctionnement et les comportements cérébraux et peut donc prédisposer à l'apparition de divers troubles neuropsychiatriques (Sharon *et al.*, 2016). Toutefois, il est difficile d'aborder la relation existante entre la dérégulation du microbiote et l'apparition et progression des désordres mentaux et plus particulièrement des psychoses telles que la schizophrénie. En effet, comme nous nous sommes efforcés de montrer tout au long de ce manuscrit, l'étude du microbiote est une discipline assez récente, et la compréhension du fonctionnement du cerveau humain est une discipline encore plus récente et complexe. Ainsi, plusieurs questions entre la relation existante entre le microbiote intestinal et la SCZ restent à élucider.

Néanmoins, parmi les récentes découvertes certaines s'attachent à étudier l'hypothèse d'un hypofonctionnement des récepteurs glutamatergique NMDA (Krystal, 1994; Patrono *et al.*, 2021)

Il a été démontré qu'*in vivo*, le GABA extracellulaire est plus faible chez les patients souffrant de SCZ. Toutefois, les zones cérébrales souffrants de cet hypofonctionnement glutamatergique restent encore non identifiées (Bast *et al.*, 2017; Ferguson & Gao, 2018). Même si le rôle de la transmission inhibitrice du GABA dans le microbiote intestinal ne soit pas élucidé. De nouvelles perspectives de recherche pourrait bien expliquer ce rôle et ainsi mieux explorer l'axe intestin-cerveau. De façon intéressante, l'étude de la colonisation de souris par le microbiote humain atteint de SCZ a entraîné des changements de comportement liés à la SCZ similaires à ceux observés dans des modèles de souris glutamatergiques avec SCZ.

Les maladies psychiatriques comme la SCZ ont un large spectre de symptomatologie ce qui reflète qu'il y aurait plusieurs structures qui en seraient responsables pouvant intervenir individuellement ou simultanément (Zheng *et al.*, 2019).

Il a été également démontré que les organismes commensaux tels que lactobacillus et certaines souches de bifidobacterium peuvent produire du GABA dans l'intestin via le nerf vague ce qui impliquerait des modifications de l'activité GABAergique cérébrale. (Bravo *et al.*, 2011) Certains germent semblent être impliqué de façon prépondérante dans l'émergence et l'entretien de certaines maladies psychiatriques telles que l'anxiété et la dépression.

Chapitre III : Microbiote et psychose, entre présent et avenir

Ces observations peuvent offrir de nouvelles possibilités thérapeutiques pour la schizophrénie en intervenant sur le microbiote intestinal que ça soit par un régime probiotique, une transplantation fécale ou encore par optogénétique du SNC et du système nerveux gastrique (Patronoet al., 2021). Toutefois certaines techniques nouvelles telles que la micro-optogénétiques implantables dans l'intestin peuvent aider à mieux réguler le microbiote intestinal, mais aussi une éventuelle connexion de l'intestin et le cerveau avec des neuroprothèses implantables (Hibberdet al., 2018).

L'analyse de la diversité du microbiote a montré que les indices de richesse microbienne et de diversité étaient inférieurs chez les patients atteints de SCZ par rapport à celles des contrôles sains. Ces découvertes suggèrent que la composition du microbiote des patients atteints de SCZ était caractérisée par une diminution de la diversité intra-échantillon. Les patients atteints de SCZ présentent un microbiote intestinal altéré. Afin de mieux identifier le microbiote intestinal responsable de la discrimination entre patients atteints de SCZ et les sujets sains, des études ont effectué une analyse discriminante du microbiote. Cette analyse a identifié 77 différences responsables de la discrimination entre les deux groupes. Vingt-trois des 77 étaient augmentés chez les patients atteints de SCZ par rapport aux sujets sains. Ces bactéries appartenaient principalement aux familles taxonomiques bactériennes suivantes : *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* et *Coriobacteriaceae*. Ceux qui restaient étaient diminuées chez les patients atteints de SCZ comparativement aux sujets sains, et ils appartenaient aux familles bactériennes suivantes : *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Norank* et *Enterobacteriaceae* (Patronoet al., 2021).

Ces résultats et bien d'autres, suggèrent que la dysbiose du microbiote intestinal dans la SCZ est spécifique par rapport à celle de trouble dépressif majeur. Certains résultats indiquent que la composition microbienne intestinale altérée observé dans SCZ est spécifique par rapport aux changements du microbiome intestinal observé dans la dépression (Patronoet al., 2021).

Des marqueurs microbiens pour la sévérité symptomatique et le diagnostic dans SCZ ont été identifiés. Ceux liés à la sévérité des symptômes schizophréniques sont :

Veillonellacées, *Bacteroidaceae*, *Streptococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*.

Les principaux marqueurs microbiens discriminants du microbiote intestinal sont produits par les bactéries des familles *Aerococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Brucellaceae*, *Pasteurellaceae*,

Chapitre III : Microbiote et psychose, entre présent et avenir

et Rikenellacées. D'autres analyses ont démontré qu'un panel de microbiote permettrait de discriminer les patients avec SCZ des sujets sains, suggérant une valeur diagnostique potentielle pour SCZ (Zheng *et al.*, 2019).

La transplantation du microbiote appelée aussi transplantation fécale, apparaît comme une méthode d'étude, mais aussi une alternative thérapeutique prometteuse. Ainsi, de nombreux principaux marqueurs microbiens discriminants trouvés chez les patients avec SCZ ont été colonisés avec succès dans le microbiote de souris receveuses SCZ. Il existerait un métabolisme perturbé des acides aminés et des lipides intestin-cerveau des souris receveuses de microbiote SCZ (Zheng *et al.*, 2019).

Ces phénotypes comportementaux n'ont pas été observés chez les souris témoins colonisées avec le microbiote de sujets sains. En accord avec ces changements comportementaux, les souris recevant des transferts de microbiote intestinal de patients atteints de SCZ présentaient des perturbations des gènes microbiens et d'autres métabolites impliqués dans le métabolisme des acides aminés et des lipides, y compris le glutamate, qui a été fortement impliqué dans la pathologie SCZ (Zheng *et al.*, 2019).

Des résultats d'études soutiennent la possibilité que des altérations du microbiote intestinal peuvent potentiellement participer à l'apparition et/ou à la progression et rechute de SCZ en modulant les voies métaboliques.

Il a été également constaté que la composition microbienne des patients atteints de SCZ était plus faible et moins diversifiée, c'est-à-dire qu'elle était associée à des scores de diversité très faible. D'une manière générale, une grande diversité est considérée comme un marqueur de « bon » état de santé. Ici le plus faible suggère un état microbien global anormal chez les patients atteints de SCZ. Auparavant, il a été constaté qu'il n'y avait pas de différence de diversité entre les individus déprimés et les individus sains (Zheng *et al.*, 2016). De plus, les modifications du microbiome intestinal observées chez les patients atteints de SCZ ici sont très différentes de ceux observés chez les personnes déprimées. Ces résultats suggèrent que la dysbiose du microbiote intestinal dans SCZ est distinct du microbiote caractéristique de la dépression.

Les patients atteints de SCZ se caractérisaient principalement par une diminution relative de l'abondance de Lachnospiraceae et de Ruminococcaceae. Les Lachnospiraceae et les Ruminococcaceae sont deux des familles les plus abondantes de l'ordre des Clostridiales observées dans le microbiote intestinal et ont été liées au maintien de la santé intestinale.

Chapitre III : Microbiote et psychose, entre présent et avenir

La diminution de ces deux espèces de microbiote intestinaux suggère un état microbien anormal dans la SCZ et des études de suivi l'utilisation de la métagénomique microbienne et de la culturomique peut mieux définir comment ces espèces et d'autres espèces spécifiques du microbiote intestinal peuvent affecter l'étiopathogénèse de la SCZ. Dans le contexte de ces constatations, plusieurs événements peuvent influencer la composition du microbiome intestinal, en particulier pendant la période d'établissement/dynamique du microbiome pendant la petite enfance, par exemple une césarienne par rapport à l'accouchement vaginal, allaitement au lait maternisé ou le traitement antibiotique à vie - ont tous été associés, dans une certaine mesure, avec risque ou apparition de SCZ (Dinan & Cryan, 2017). Bien que ces liens ne soient pas définitifs, ils fournissent des pistes intéressantes pour une enquête plus approfondie. Dans ces contextes, il est peu probable que l'antibiotique minocycline a montré un potentiel significatif en tant que traitement d'appoint pour la SCZ (Zhang & Zhao, 2014). Ces découvertes ont une valeur diagnostique clinique potentielle, avec implications du traitement avec une identification plus approfondie de « modèles de signature » de microbes intestinaux définis dans SCZ.

Il a été également démontré que le transfert de microbiomes SCZ humains aux souris induit des changements dans la composition microbienne intestinale et SCZ-pertinents phénotypes comportementaux, par rapport aux souris recevant un microbiote sain (Bravo *et al*, 2011).

Même si les données scientifiques restent assez préliminaires pour ce champ d'étude, la perspective de retarder, voir diminuer ou guérir des troubles psychotiques par modulation du microbiote, mérite de s'y intéresser et fournir de nombreux efforts dans ce domaine. Ainsi, ce travail bibliographique représente la première étape d'un travail de longue durée qui consiste à suivre et caractériser (par culturomique et métagénomique) le microbiote intestinal de sujets atteints de schizophrénie au niveau de la wilaya de Béjaïa et surtout évaluer l'impact des thérapeutiques actuelles sur la capacité à retrouver un microbiote physiologiquement normal et ainsi affiner les différentes thérapeutiques et prise en charge des patients.

Références
Bibliographiques

A

Aitbali, Y., Ba-M'hamed, S., Elhidar, N., Nafis, A., Soraa, N., & Bennis, M. (2018). Glyphosate based- herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 67, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.04.002>

B

Bast, T., Pezze, M., & McGarrity, S. (2017). Cognitive deficits caused by prefrontal cortical and hippocampal neural disinhibition : Prefrontal and hippocampal GABA and cognition. *British Journal of Pharmacology*, 174(19), 3211-3225. <https://doi.org/10.1111/bph.13850>

Bercik, P., Collins, S. M., & Verdu, E. F. (2012). Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 24(5), 405-413. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>

Bourlioux, P. (2014). Actualité du microbiote intestinal. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 72(1), 15-21. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2013.09.001>

Boutros, N. N., Mucci, A., Diwadkar, V., & Tandon, R. (2014). Negative symptoms in schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*, 8(1), 28-35B. <https://doi.org/10.3371/CSRP.BOMU.012513>

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>

C

Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Fakra, E., Ciuperca, G., Azorin, J.-M., & Farrer, C. (2008). The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(Pt 4), 962-970. <https://doi.org/10.1093/brain/awn032>

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R. D., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2013). The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the

hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 666-673. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>

Crocq, M.-A., & Guelfi, J.-D. (2015). *DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5e éd). Elsevier Masson.

Cvetić, T., Vuković, O., Britvić, D., Ivković, M., Dukić-Dejanović, S., & Lecić-Tosevski, D. (2009). Comparative analysis of soft neurological signs in positive and negative subtype of schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 21(2), 174-178.

D

Demily, C., & Franck, N. (2013). *Schizophrénie : Diagnostic et prise en charge*. Elsevier Masson.

de Sousa, P., Sellwood, W., Griffiths, M., & Bentall, R. P. (2019). Disorganisation, thought disorder and socio-cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 214(2), 103-112. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.160>

Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Gut instincts : Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration: Microbiota-gut-brain axis across the lifespan. *The Journal of Physiology*, 595(2), 489-503. <https://doi.org/10.1113/JP273106>

Dougé, A., Bay, J.-O., Ravinet, A., & Scanzi, J. (2020). Microbiote intestinale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Bulletin du Cancer*, 107(1), 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.08.014>

Dürk, T., Panther, E., Müller, T., Sorichter, S., Ferrari, D., Pizzirani, C., Di Virgilio, F., Myrtek, D., Norgauer, J., & Idzko, M. (2005). 5-Hydroxytryptamine modulates cytokine and chemokine production in LPS-primed human monocytes via stimulation of different 5-HT subtypes. *International Immunology*, 17(5), 599-606. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh242>

F

Fanny Calenge, F. C., Cécile Martin, Nathalie Le Floc'H, Florence Phocas, Diego Morgavi, Claire Gaillard, Pascale Quéré. (s. d.). *Intégrer la caractérisation du microbiote digestif dans le phénotypage de l'animal de rente : Vers un nouvel outil de maîtrise de la santé en élevage ?*

Ferguson, B. R., & Gao, W.-J. (2018). Thalamic Control of Cognition and Social Behavior Via Regulation of Gamma-Aminobutyric Acidergic Signaling and Excitation/Inhibition Balance in the Medial Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*, 83(8), 657-669. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.033>

G

Gérard, P. (2011). Le microbiote intestinal : Composition et fonctions. *Phytothérapie*, 9(2), 72-75. <https://doi.org/10.1007/s10298-011-0615-8>

Giannitelli, M., Levinson, D. F., Cohen, D., Xavier, J., Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS), & Laurent-Levinson, C. (2020). Developmental and symptom profiles in early-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, 216, 470-478. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.028>

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia : Are We Measuring the « Right Stuff »? *Schizophrenia Bulletin*, 26(1), 119-136. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>

Guelfi, J.-D., & Rouillon, F. (2017). *Manuel de psychiatrie* (3e éd). Elsevier-Masson.

H

Häfner, H., & an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 42(2), 139-151. <https://doi.org/10.1177/070674379704200204>

Hibberd, T. J., Feng, J., Luo, J., Yang, P., Samineni, V. K., Gereau, R. W., Kelley, N., Hu, H., & Spencer, N. J. (2018). Optogenetic Induction of Colonic Motility in Mice. *Gastroenterology*, 155(2), 514-528.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.029>

J

Jablensky, A. (2000). Epidemiology of schizophrenia : The global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250(6), 274-285. <https://doi.org/10.1007/s004060070002>

Jablensky, A. V., & Kalaydjieva, L. V. (2003). Genetic epidemiology of schizophrenia : Phenotypes, risk factors, and reproductive behavior. *The American Journal of Psychiatry*, 160(3), 425-429. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.425>

Jaglin Mathilde. (2013). *Effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central.*

Jenkins, T., Nguyen, J., Polglaze, K., & Bertrand, P. (2016). Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients*, 8(1), 56. <https://doi.org/10.3390/nu8010056>

K

Kendell, R. E. (1988). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed., revised (DSM-III-R). *American Journal of Psychiatry*, 145(10), 1301-1302. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.10.1301>

Kocak, F., & Fagnère, C. (2019). La schizophrénie, une psychose chronique. *Actualités Pharmaceutiques*, 58(582), 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.11.009>

Konturek, P. C., Haziri, D., Brzozowski, T., Hess, T., Heyman, S., Kwiecien, S., Konturek, S. J., & Koziel, J. (2015). Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 66(4), 483-491.

Krystal, J. H. (1994). Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans : Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses. *Archives of General Psychiatry*, 51(3), 199. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>

Kwon, Y. H., Wang, H., Denou, E., Ghia, J.-E., Rossi, L., Fontes, M. E., Bernier, S. P., Shajib, M. S., Banskota, S., Collins, S. M., Surette, M. G., & Khan, W. I. (2019). Modulation of Gut Microbiota Composition by Serotonin Signaling Influences Intestinal Immune Response and Susceptibility to Colitis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7(4), 709-728. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.01.004>

L

Landman, C., & Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal : Description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*, 37(6), 418-423. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.012>

Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, *10*, 425-448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>

Lepage, P. (2017). Le microbiome digestif humain : Interactions avec l'hôte et dysfonctions. *Revue des Maladies Respiratoires*, *34*(10), 1085-1090. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.11.003>

Liu, L., Huh, J. R., & Shah, K. (2022). Microbiota and the gut-brain-axis : Implications for new therapeutic design in the CNS. *EBioMedicine*, *77*, 103908. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103908>

Ludivine Laurans. (2021). *Tryptophan metabolism and interactions with gut microbiota*.

M

Marteau P. (2013, avril). *Microbiote intestinale*.

Mayr, A., Hinterberger, G., Dierich, M. P., & Lass-Flörl, C. (2005). Interaction of serotonin with *Candida albicans* selectively attenuates fungal virulence in vitro. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *26*(4), 335-337. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.07.006>

Møller, P., & Husby, R. (2000). The initial prodrome in schizophrenia : Searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophrenia Bulletin*, *26*(1), 217-232. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033442>

Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, *363*(9426), 2063-2072. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16458-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16458-1)

P

Patrono, E., Svoboda, J., & Stuchlík, A. (2021). Schizophrenia, the gut microbiota, and new opportunities from optogenetic manipulations of the gut-brain axis. *Behavioral and Brain Functions*, *17*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s12993-021-00180-2>

Pavillon, G., & Maguin, P. (1993). [The 10th revision of the International Classification of Diseases]. *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique*, *41*(3), 253-255.

Petitjean, F., & Marie-Cardine, M. (2003). Texte des recommandations longues élaboré par le jury de la conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : Diagnostic et modalités

thérapeutiques ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 161(4), 329-347.
[https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(03\)00089-1](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(03)00089-1)

Prouteau, A. (2015). *Neuropsychologie clinique de la schizophrénie*. Dunod.

R

Rabot, S. (2015). Axe intestin-cerveau : Comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 168(3), 267-273.
<https://doi.org/10.4267/2042/57938>

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), E14.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

S

Schnupf, P., Gaboriau-Routhiau, V., & Cerf-Bensussan, N. (2018). Modulation of the gut microbiota to improve innate resistance. *Current Opinion in Immunology*, 54, 137-144.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.08.003>

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>

Smith, T. K., Park, K. J., & Hennig, G. W. (2014). Colonic migrating motor complexes, high amplitude propagating contractions, neural reflexes and the importance of neuronal and mucosal serotonin. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20(4), 423-446.
<https://doi.org/10.5056/jnm14092>

Z

Zhang, L., & Zhao, J. (2014). Profile of minocycline and its potential in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 10, 1103-1111.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S64236>

Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., Liu, Y., Cheng, K., Zhou, C., Wang, H., Zhou, X., Gui, S., Perry, S. W., Wong, M.-L., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2019). The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science Advances*, 5(2), eaau8317. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317>

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786–796. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>

Annexes

Annexe 1 : Critères diagnostique de la schizophrénie selon le DSM V

- A. Deux (ou plus) parmi les symptômes suivants, chacun devant être présent dans une proportion significative de temps au cours d'une période d'un mois (ou moins en cas de traitement efficace). Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :
1. Idées délirantes.
 2. Hallucinations.
 3. Discours désorganisé (p. ex. incohérences ou déraillements fréquents).
 4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
 5. Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle).
- B. Durant une proportion significative de temps depuis le début du trouble, le niveau de fonctionnement dans un domaine majeur tel que le travail, les relations interpersonnelles ou l'hygiène personnelle est passé d'une façon marquée en dessous du niveau atteint avant le début du trouble (ou, quand le trouble apparaît pendant l'enfance ou l'adolescence, le niveau prévisible de fonctionnement interpersonnel, scolaire ou professionnel n'a pas été atteint).
- C. Des signes continus du trouble persistent depuis au moins 6 mois.

Pendant cette période de 6 mois les symptômes répondant au critère A (c.-a-d. les symptômes de la phase active) doivent avoir été présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace) ; dans le même laps de temps des symptômes prodromiques ou résiduels peuvent également se rencontrer. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes du trouble peuvent ne se manifester que par des symptômes négatifs, ou par deux ou plus des symptômes listés dans le critère A présents sous une forme atténuée (p. ex. croyances étranges ou expériences de perceptions inhabituelles).

- D. Un trouble schizoaffectif, ou dépressif, ou un trouble bipolaire avec manifestations psychotiques ont été exclus parce que 1) soit il n'y a pas eu d'épisode maniaque ou dépressif caractérisé concurremment avec la phase active des symptômes, 2) soit, si des épisodes de trouble de l'humeur ont été présents pendant la phase active des symptômes, ils étaient présents seulement pendant une courte période de temps sur la durée totale des phases actives et résiduelles de la maladie.

- E. Le trouble n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (p. ex. une drogue donnant lieu à abus, ou un médicament) ou à une autre pathologie médicale.
- F. S'il existe des antécédents de trouble du spectre de l'autisme ou de trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic surajouté de schizophrénie est posé seulement si des symptômes hallucinatoires et délirants importants, en plus des autres symptômes de schizophrénie nécessaires au diagnostic, sont aussi présents pendant au moins un mois (ou moins en cas de traitement efficace).

Spécifier si :

Les spécifications de l'évolution qui suivent ne doivent être utilisées qu'après une durée d'un an du trouble et si elles ne sont pas en contradiction avec les critères évolutifs propres au diagnostic :

- Premier épisode, actuellement en épisode aigu : Première manifestation du trouble remplissant les critères diagnostiques de définition et les critères de durée. Un épisode aigu est une période de temps durant laquelle les critères symptomatiques sont remplis.
- Premier épisode, actuellement en rémission partielle : Une rémission partielle après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle se maintient une amélioration et où les critères diagnostiques du trouble ne sont que partiellement remplis.
- Premier épisode, actuellement en rémission complète : Une rémission complète après un épisode antérieur est une période de temps durant laquelle aucun symptôme spécifique de la maladie n'est présent.
- Épisodes multiples, actuellement épisode aigu : Des épisodes multiples ne peuvent être établis qu'après un minimum de deux épisodes (un épisode, une rémission, et un minimum d'une rechute).
- Épisodes multiples, actuellement en rémission partielle
- Épisodes multiples, actuellement en rémission complète
- Continu : Les symptômes remplissant les critères symptomatiques diagnostiques du trouble sont présents la majorité du temps de la maladie, les périodes de symptômes subliminaux étant très brèves au regard de l'ensemble de l'évolution.

Annexe 2 : Critères diagnostic du trouble psychotique bref selon le DSM V

A. Présence d'un (ou plus) des symptômes suivants. Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé (p. ex. déraillements fréquents ou incohérence).
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.

N.B. : Ne pas inclure un symptôme s'il s'agit d'une modalité de réaction culturellement admise.

B. Au cours d'un épisode, la perturbation persiste au moins un jour mais moins d'un mois, avec retour complet au niveau de fonctionnement prémorbide.

C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif caractérisé ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques, ou un autre trouble psychotique comme une schizophrénie ou une catatonie, et n'est pas due aux effets physiologiques d'une substance (P. ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou à une autre affection médicale.

Spécifier si :

- Avec facteur(s) de stress marqué(s) (psychose réactionnelle brève) : Si les symptômes surviennent en réaction à des événements qui, isolément ou réunis, produiraient un stress marqué chez la plupart des sujets dans des circonstances similaires et dans la même culture.
- Sans facteur(s) de stress marqué(s) : Si les symptômes ne surviennent pas en réaction à des événements qui, isolément ou réunis, produiraient un stress marqué chez la plupart des sujets dans des circonstances similaires et dans la même culture.
- Avec début lors du post-partum : Si les symptômes surviennent durant la grossesse ou dans les 4 semaines du post-partum.

Spécifier si :

- Avec catatonie (pour la définition, se référer aux critères de catatonie associée a un autre trouble mental, p. 54).
- catatonie associée à un trouble psychotique bref pour indiquer la présence d'une comorbidité avec la catatonie.

Spécifier la sévérité actuelle :

- La sévérité est cotée par une évaluation quantitative des symptômes psychotiques primaires, dont les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation du discours, les comportements psychomoteurs anormaux et les symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être cote pour sa sévérité actuelle (en prenant en compte l'intensité la plus sévère au cours des 7 derniers jours) sur une échelle de 5 points, allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave).

N.B. : Un diagnostic de trouble psychotique bref peut être pose sans utiliser cette spécification de la sévérité.

Annexe 3 :

Critères diagnostic du trouble schizophréniforme selon le DSM V

A. Deux (ou plus) des symptômes suivants sont présents, chacun pendant une proportion significative de temps durant une période d'un mois (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement).

Au moins l'un des symptômes (1), (2) ou (3) doit être présent :

1. Idées délirantes.
2. Hallucinations.
3. Discours désorganisé (p. ex. détails fréquents ou incohérence).
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
5. Symptômes négatifs, (p. ex. diminution de l'expression émotionnelle, ou aboulie).

B. Un épisode du trouble dure au moins un mois mais moins de 6 mois. (Quand on doit faire un diagnostic sans attendre la guérison, on doit qualifier celui-ci de provisoire.)

C. Un trouble schizoaffectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés

1) soit parce qu'aucun épisode dépressif caractérisé ou maniaque n'a été présent conjointement avec les symptômes de la phase active,

2) soit parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles de la maladie elle-même.

D. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou à une autre affection médicale.

Spécifier si :

Avec caractéristiques de bon pronostic: Cette spécification nécessite la présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : survenue de symptômes psychotiques prééminents dans les 4 semaines suivant le premier changement observable du comportement ou du fonctionnement habituels, confusion ou perplexité, bon fonctionnement social et professionnel prémorbide, absence d'émoussement ou d'abrasion des affects.

Sans caractéristiques de bon pronostic : Cette spécification s'applique si moins de deux des caractéristiques mentionnées ci-dessus ont été présentes.

Annexe 4 : Critères diagnostique du trouble schizoaffectif selon le DSM V

A. Période ininterrompue de maladie pendant laquelle sont présents à la fois un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque) et le critère A de schizophrénie.

N.B. : En cas d'épisode dépressif caractérisé, le critère A1 (humeur dépressive) doit être présent.

B. Idées délirantes ou hallucinations pendant au moins 2 semaines sur toute la durée de la maladie, en dehors d'un épisode thymique caractérisé (dépressif ou maniaque).

C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un épisode thymique caractérisé sont présents pendant la majeure partie de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

D. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou à une autre affection médicale.

Spécifier le type :

- Type bipolaire : Ce sous-type est retenu lorsqu'un épisode maniaque fait partie du tableau clinique. Des épisodes dépressifs caractérisés peuvent aussi être observés.
- Type dépressif : Ce sous-type est retenu lorsque seuls des épisodes dépressifs caractérisés font partie du tableau clinique.

Spécifier si :

- Avec catatonie (pour la définition, se référer aux critères de catatonie associée à un autre trouble mental).
- catatonie associée au trouble schizoaffectif en présence d'une catatonie comorbide.

Spécifier si :

Les spécifications de l'évolution suivantes doivent exclusivement être utilisées après au moins un an de maladie et si elles ne sont pas en contradiction avec le critère d'évolution de la maladie.

- Premier épisode, actuellement en phase aiguë : Premières manifestations d'un trouble répondant à la définition en termes à la fois de symptômes diagnostiques et de période de temps. Un *épisode aigu* désigne une période durant laquelle les critères symptomatiques sont remplis.
- Premier épisode, actuellement en rémission partielle : Une *rémission partielle* désigne une période durant laquelle une amélioration s'installe durablement après un épisode antérieur et durant laquelle les critères du trouble sont seulement partiellement remplis.
- Premier épisode, actuellement en rémission complète : Une *rémission complète* désigne une période durant laquelle, après un épisode antérieur, aucun symptôme spécifique du trouble n'est plus présent.
- Épisodes multiples, actuellement en phase aiguë : Cette mention peut être retenue après au moins deux épisodes (c.-à-d. après un premier épisode, une rémission et au moins une rechute).
- Épisodes multiples, actuellement en rémission partielle
- Épisodes multiples, actuellement en rémission complète
- Continu : Les symptômes remplissant les critères cliniques du trouble persistent durant la majeure partie de l'évolution, les périodes infra cliniques n'occupant qu'une très faible durée de l'évolution totale.
- Non spécifié

Spécifier la sévérité actuelle :

-La sévérité est évaluée à travers une quantification des principaux symptômes psychotiques, dont les idées délirantes, les hallucinations, un discours désorganisé, un comportement psychomoteur anormal et des symptômes négatifs. L'intensité actuelle de chacun de ces symptômes (en prenant compte l'intensité la plus sévère au cours des 7 derniers jours) peut être évaluée par une échelle de 5 points allant de 0 (absent) à 4 de la sévérité des symptômes psychotiques par le clinicien.)

N.B. : Le diagnostic de trouble schizoaffectif peut être posé sans spécifier la sévérité.

Annexe 5 : Critères diagnostic du trouble psychotique induit par une substance ou un médicament selon le DSM V

- A. Présence d'un ou deux des symptômes suivants :
 - 1. Idées délirantes.
 - 2. Hallucinations.
- B. Mise en évidence par l'anamnèse, l'examen physique, ou les examens complémentaires des éléments (1) et (2) :
 - 1. Les symptômes du critère A sont apparus pendant ou peu de temps après une prise médicamenteuse, une intoxication ou un sevrage d'une substance.
 - 2. La substance/le médicament en cause est capable de produire les symptômes du critère
- C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble psychotique non induit par une substance/un médicament. La preuve d'un trouble psychotique indépendant pourrait comprendre les éléments suivants :

Les symptômes ont précédé le début de la prise de la substance/ du médicament ; les symptômes persistent pendant une période prolongée après la fin du sevrage aigu ou d'une intoxication grave (p. ex. environ 1 mois) ; ou il existe d'autres preuves d'un trouble psychotique indépendant, non induit par une substance/ un médicament (p. ex. des antécédents d'épisodes récurrents non induits par une substance/un médicament).

- D. La perturbation ne survient pas exclusivement au cours d'un syndrome confusionnel.
- E. La perturbation entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

N.B. : Ce diagnostic ne doit être fait à la place d'un diagnostic d'intoxication par une substance ou de sevrage d'une substance que lorsque les symptômes du critère A dominent le tableau clinique et qu'ils sont suffisamment marqués pour justifier une prise en charge clinique.

Spécifier si :

- Avec début au cours d'une intoxication : Si les critères sont remplis pour une intoxication par la substance et si les symptômes se développent au cours de l'intoxication.
- Avec début au cours d'un sevrage : Si les critères sont remplis pour le sevrage de la substance et si les symptômes se développent pendant ou peu de temps après ce dernier.

Spécifier la sévérité actuelle :

- La sévérité est appréciée par une évaluation quantitative des symptômes psychotiques primaires, comprenant : idées délirantes, hallucinations, anomalies du comportement psychomoteur et symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être évalué en fonction de sa sévérité actuelle (en prenant en compte l'intensité la plus sévère au cours des 7 derniers jours) sur une échelle de 5 points allant de 0 (absent) à 4 (présent et grave).

N.B. : Le diagnostic de trouble psychotique induit par une substance/ un médicament peut être fait sans spécification de la sévérité.

Annexe 6 : Critères diagnostic du trouble psychotique dû à une autre affection médicale selon le DSM V

- A. Hallucinations ou idées délirantes au premier plan.
- B. Mise en évidence par l'anamnèse, l'examen physique, ou les examens complémentaires que le trouble est la conséquence physiopathologique directe de l'affection médicale.
- C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental.
- D. La perturbation ne survient pas exclusivement au cours d'un syndrome confusionnel.
- E. La perturbation entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Spécifier le type :

- Avec idées délirantes : Si les idées délirantes sont le symptôme prédominant.
- Avec hallucinations : Si les hallucinations sont le symptôme prédominant.

Spécifier la sévérité actuelle :

- La sévérité est appréciée par une évaluation quantitative des principaux symptômes psychotiques, comprenant : idées délirantes, hallucinations, anomalies du comportement psychomoteur et symptômes négatifs. Chacun de ces symptômes peut être évalué en fonction de sa sévérité actuelle (en prenant en compte l'intensité la plus sévère au cours des 7 derniers jours).

N.B. : Le diagnostic de trouble psychotique dû à une autre affection médicale peut être fait sans en spécifier la sévérité.

Résumé

Le microbiote intestinal est devenu ces dernières décennies un sujet majeur de recherche tant sur un plan de la nutrition que de la santé. En effet, de plus en plus d'études tendent à démontrer son impact sur le déclenchement et/ou la progression de différentes pathologies. Les pathologies mentales et plus particulièrement les psychoses dont la schizophrénie sont un véritable enjeu de sante publique ces dernières années, ainsi de nombreux efforts sont réalisés afin de mieux comprendre l'étiologie des ces pathologies et ainsi pouvoir proposer une meilleure détection et prise en charge thérapeutique. Ce travail bibliographique vise à faire un état des lieux des connaissances actuelles sur ce sujet.

Mots clés : Maladies mentales, scizophrénie, microbiote, axe-intestin cerveau