****

**Existe-t-il un lien entre le microbiome oropharyngé et la schizophrénie ?: Une analyse narrative**

 **INTRODUCTION :**

La prise de conscience des liens entre la neuroinflammation et la maladie mentale est l'une des avancées majeures de la dernière décennie qui a conduit à l'idée que l'inflammation chronique pourrait avoir un rôle dans la psychopathologie de la schizophrénie.

Ces dernières années, il y a eu un intérêt croissant pour le rôle potentiel du microbiote intestinal dans la santé mentale, notamment dans la schizophrénie. Nikolova et al. ont suggéré un point commun transdiagnostique des perturbations microbiennes dans certains troubles psychiatriques dont la schizophrénie. Elle serait caractérisée par un appauvrissement en bactéries anti-inflammatoires productrices de butyrate et un enrichissement en bactéries pro-inflammatoires. Un lien entre le microbiote intestinal et le cerveau est supposé, ce lien est appelé "axe intestin-cerveau" (AAC).

L'objectif de ce travail était d'examiner l'impact du microbiome oropharyngé dans la physiopathologie de la schizophrénie et de clarifier s'il pourrait y avoir un lien bidirectionnel entre le microbiote oral et le cerveau dans un contexte de neuroinflammation liée à la dysbiose.

 **STRATEGIE DE RECHERCHE :**

Une recherche systématique dans les bases de données électroniques et la littérature grise a été menée en utilisant les termes Medical Subject Headings (MeSH) : schizophrénie, microbiote oropharyngé, microbiome oropharyngé, neuroinflammation et dysbiose. Les recherches ont été effectuées à l'aide des moteurs de recherche suivants : MEDLINE, EMBASE, Web of Science Core Collection et Google Scholar.

 **RESULTATS :**

**Le phageome oropharyngé :**

Le lien entre la schizophrénie et le phage Lactobacillus phiadh n'est pas défini avec certitude mais il est probable que le phage Lactobacillus phiadh module le niveau de sa bactérie hôte, Lactobacillus gasseri, ce qui affecte le système immunitaire de l'hôte. Le phage pourrait avoir plusieurs effets sur son hôte. Il pourrait conduire directement à sa mort ou établir un état lysogène à long terme dans le génome de la bactérie hôte.

 **Le microbiome oropharyngé :**

Dans l'hypothèse où le microbiome oropharyngé pourrait être associé ou contribuer à un statut immunitaire altéré dans la schizophrénie, Castro-Nallar et al. ont mené une étude cas-témoins pour caractériser la structure du microbiome oropharyngé de la schizophrénie en ce qui concerne sa diversité taxonomique et fonctionnelle. Une différence significative a été démontrée pour les variables étudiées (éducation maternelle, race autodéclarée, âge ou sexe). Au niveau des phylums, tous les échantillons provenant du syndrome de Prader-Willi ont une proportion plus élevée de Firmicutes par rapport aux contrôles où une proportion relative plus élevée de Bacteroidetes et d'Actinobacteria a été trouvée.

Les niveaux de Neisseria subflava, Weeksellaceae et Prevotella étaient significativement plus faibles chez les personnes atteintes de SPW et de manie par rapport à ceux des témoins sans diagnostic psychiatrique. En revanche, les taux de Streptocoques étaient plus élevés chez les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi et de la manie, et la diversité bêta était altérée chez les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi et de la manie par rapport aux personnes témoins sans trouble psychiatrique.

**Microbiome salivaire :**

La salive est un facteur important qui affecte le microbiome oral. Récemment, une autre étude observationnelle visait à étudier le microbiome salivaire dans le contexte de la schizophrénie. Plus précisément, elle fournit de nouvelles données en faveur d'un lien entre les altérations du microbiome salivaire et le déclenchement de la schizophrénie. Les auteurs ont identifié trois étapes : 85 patients présentant un premier épisode de schizophrénie (FES), 43 patients présentant un risque clinique élevé (CHR) et 80 témoins sains (HC). L'objectif de cette recherche était de caractériser les profils microbiens à ces différents stades. Comme Yolken et al , les auteurs ont confirmé le rapport élevé Firmicutes/Proteobacteria dans le SPW mais dans le microbiome salivaire. La salive du groupe FES présente une hétérogénéité élevée en termes de diversité alpha (indice de Shannon) et faible en termes de diversité bêta (analyse PcoA basée sur les distances phylogénétiques UniFrac pondérées). Les deux autres groupes (CHR et FC) étaient similaires.

**Maladies parodontales et schizophrénie :**

Une étude pilote transversale a été menée par Fawzi et al. pour estimer la prévalence et la quantité de Porphyromonas gingivalis dans la salive de patients schizophrènes par rapport à celle de témoins non psychiatriques. Ils ont démontré une prévalence et une quantité significativement plus élevées de P. gingivalis dans la salive des patients schizophrènes par rapport à celle des témoins.

De plus, ils ont trouvé une corrélation positive entre la quantité de cellules de Porphyromonas gingivalis et la sévérité de la psychopathologie de la schizophrénie. Shetty et al. ont cherché à explorer, par le biais d'une étude transversale, le lien bidirectionnel possible entre la schizophrénie et la maladie parodontale. Dans cette étude, l'état parodontal de 250 SPW a été évalué en examinant les 3 paramètres suivants : L'indice gingival (IG), l'indice de plaque (IP) et la profondeur de poche de la sonde (PPD). Tous les patients sous traitement antipsychotique n'avaient pas d'antécédents de maladie systémique ou de traitement parodontal dans le passé. Les résultats ont été analysés en fonction de la durée de la schizophrénie.

Les valeurs moyennes les plus élevées de l'IG, de l'IP et de la PPD ont été trouvées dans le groupe des patients atteints de SPP diagnostiqués depuis 11 ans et plus, suivi par le groupe des 1-3 ans, le groupe des 4-6 ans et le groupe des 7-10 ans. Les différences de moyennes entre chaque groupe étaient significatives, et ils ont constaté une différence significative entre le groupe des 11 ans et plus et tous les autres groupes (p < 0,001). Les auteurs ont conclu que les patients schizophrènes ont un risque plus élevé de développer une maladie parodontale et que ce risque peut être augmenté par les médicaments.

 **Impact de médicaments comme le valproate sur le microbiome et la schizophrénie :**

Yolken et al ont constaté que la présence de phiadh était significativement associée à l'administration de valproate. Le valproate est couramment utilisé comme un stabilisateur d'humeur. Mais Yolken et al n'ont pas trouvé de phage lactobacillus chez les 6 patients de cette étude prenant du valproate, alors que le phage a été trouvé chez 17 des 35 individus ne prenant pas de valproate (\_2 = 4,98, p = 0,026). Dans une autre étude, l'implication du stress oxydatif dans la physiopathologie psychiatrique dont la schizophrénie a été étudiée. Ils n'ont pas abordé le microbiome, mais ils ont fourni des données animales sur les propriétés antioxydantes des antipsychotiques, comme l'olanzapine, la rispéridone ou la clozapine (contrairement aux autres antipsychotiques comme l'halopéridol ou la chlorpromazine, qui sont pro-oxydants

**DISCUSSION :**

Les objectifs de ce travail étaient d'examiner l'impact du microbiome oropharyngé dans la physiopathologie de la schizophrénie et de préciser s'il pouvait exister un lien bidirectionnel entre le microbiote oral et le cerveau dans un contexte de neuroinflammation liée à la dysbiose. Dans les articles étudiés, nous avons observé des différences significatives entre le microbiote oral des patients schizophrènes et celui des témoins. Lactobacillus phiadh s'est avéré être plus abondant chez les patients schizophrènes, de même, une plus grande abondance de bactéries lactiques, en particulier Lactobacillus gasseri, a été trouvée tandis que les niveaux de Neisseria subflava, Weeksellaceae, et Prevotella étaient significativement plus faibles. En revanche, les taux de streptocoques étaient plus élevés dans les cas de SPW. Une prévalence et une quantité significativement plus élevées de Porphyromonas gingivalis ont été trouvées dans la salive des personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi par rapport aux témoins.

Qing Y et al ont trouvé un rôle pour la salive dans l'initiation de la schizophrénie en suggérant une synergie avec les Firmicutes et les Actinobactéries, les Fusobactéries et les Acidobactéries. Le rapport Firmicutes/Protéobactéries constaté dans la schizophrénie existe également dans le syndrome de Sjögren primaire. La schizophrénie et le syndrome de Sjögren partagent cet aspect inflammatoire (le syndrome de Sjögren implique notamment les glandes salivaires). Ce rapport peut être important pour comprendre la réaction d'inflammation de bas grade. L'étude des composants de la salive a montré que la salive des patients schizophrènes partageait des micro-organismes similaires. Ils ont également montré que d'autres auteurs se sont concentrés sur le microbiome sanguin (qui résulte de la translocation de la cavité buccale et de l'intestin) et ont également trouvé cette diversité alpha accrue (pour le SPW) Qing et al. ont noté que les divergences (entre les trois niches : orale, intestinale et sanguine) dans les différences de diversité alpha microbienne seraient raisonnables.

D'autres auteurs ont trouvé cette diversité alpha accrue pour le SPW dans le microbiome sanguin avec une analyse du transcriptome (ARN), mais ils ne peuvent pas connaître l'origine de ces communautés bactériennes.

 **CONCLUSION :**

Dans cette étude, Les auteurs ont mis en évidence la présence de phagocytomes chez les patients souffrant de schizophrénie et que la maladie parodontale renforce le rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de la schizophrénie. De plus, la salive pourrait être un substrat intéressant pour caractériser les différents stades de la schizophrénie.

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dr. Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie - CHU Souss Massa.

Juin 2022