****

**Acceptabilité, tolérance et estimation des effets attendus des probiotiques en tant que traitement d'appoint chez les patients souffrant de dépression : un essai clinique randomisé**

**Introduction :**

Environ 60 % des personnes souffrant de troubles dépressifs majeurs (TDM) ne répondent pas aux traitements de première intention, et environ un tiers d'entre elles continuent à présenter des symptômes malgré la poursuite du traitement. La compréhension croissante de l'implication de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans la pathophysiologie des TDM en a fait une cible prometteuse pour de nouveaux traitements, tels que les probiotiques.

Les objectifs de cette étude étaient de furnir des données sur l'acceptabilité et la tolérabilité ainsi que des estimations de l'ampleur de l'effet de l'intervention pour les probiotiques en tant que traitement d'appoint pour les patients souffrant de troubles dépressifs majeurs (TDM).

**Méthodes :**

50 patients ayant reçu un diagnostic primaire de trouble dépressif majeur et dont le score sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAMD-17) était supérieur à 13 ont été recrutés. Tous les participants prenaient un antidépresseur approuvé à une dose stable depuis 6 semaines ou plus et devaient rester inchangés pendant toute la durée de l'étude.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : troubles bipolaires, psychose, troubles de l'alimentation, troubles de la personnalité, dépendance à une substance ou idées suicidaires ; maladie médicale grave, maladie ou chirurgie gastro-intestinale ; utilisation d'antibiotiques ou de probiotiques au cours des 12 dernières semaines; utilisation actuelle ou régulière de médicaments gastro-intestinaux ; tabagisme ; grossesse ou allaitement ; et régime végétalien.

Les participants ont été randomisés pour recevoir 4 gélules quotidiennes de probiotique (2 × 109 unités formant colonie par gélule) ou un placebo correspondant. Ils ont assisté à 3 visites (au début de l'étude, à la semaine 4 et à la semaine 8). Le résultat principal d'un futur ECR sur l'efficacité était le changement des scores de dépression à la semaine 8 (HAMD-17 et Inventory of Depressive Symptomatology [IDS] Self Report). Les autres résultats comprenaient les modifications des scores d'anxiété (Hamilton Anxiety Rating Scale [HAMA] et General Anxiety Disorder [GAD-7]) et de l'état clinique (Clinical Global Impression [CGI]), ainsi que l'observance du traitement. Les événements indésirables et les symptômes gastro-intestinaux ont également fait l'objet d'un suivi.

Concernant l’analyse statistique, des modèles linéaires mixtes ont été réalisés avec les résultats comme variables dépendantes, le groupe de traitement, le temps et l'interaction temps × groupe comme termes fixes, et un intercept aléatoire pour le participant. Les scores d'amélioration CGI ont été analysés à l'aide de tests de rapport de vraisemblance χ2. Les analyses ont été effectuées avec SPSS version 28 (IBM), avec un niveau de signification bilatéral fixé à P < 0,05.

Résultats :

Sur les 50 participants inclus, 49 ont reçu l'intervention et ont été inclus dans les analyses en intention de traiter; parmi eux, 39 (80%) étaient des femmes, et l'âge moyen (SD) était de 31,7 (9,8) ans. Au total, 24 participants ont été randomisés pour recevoir un probiotique et 25 pour recevoir un placebo. Trois autres participants du groupe placebo ont abandonné l'étude, ce qui donne 46 participants complets et un taux d'attrition de 8 %. La gravité de la dépression au départ était modérée et 45 des 49 participants (92 %) prenaient un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Les comorbidités anxieuses étaient fréquentes, 21 (43 %) répondant aux critères de trouble anxieux généralisé. La seule différence entre les groupes était la race, tous les participants s'identifiant comme asiatiques (non chinois) ayant été alloués aux probiotiques (7 sur 24 [29%] vs 0 sur 25).

**Adhésion, tolérance et masquage**

Le masquage a été réussi, avec un taux de devinettes correctes non significatif entre les groupes (8 [33%] dans le groupe probiotique et 5 [23%] dans le groupe placebo) et 22 participants (48%) qui ont choisi de ne pas savoir. Ce taux est probablement faible en raison de la dissimulation appropriée et du faible profil d'effets indésirables de l'intervention. L'observance a été élevée, 97,2 % des doses ayant été prises comme prévu (comptage des gélules).

Le groupe probiotique a également montré une réponse plus forte sur la sous-échelle d'amélioration CGI mais pas sur la sous-échelle de sévérité CGI.

**Analyses exploratoires**

Il a été suggéré que les probiotiques peuvent être bénéfiques en tant que traitement d'appoint car ils peuvent aider à soulager les présentations contre lesquelles les antidépresseurs sont moins efficaces (par exemple, anxieux, somatique). Pour explorer cela, la sous-échelle IDS de l'anxiété/de l'excitation en 9 points a été analysé en utilisant l'ensemble des données PP à la semaine 8. Des effets significatifs, avec une taille d'effet similaire à celle de l'échelle principale (SES, 0,75 ; IC 95 %, 0,08- 1,44), ont été objectivé, ce qui suggère que la réduction des scores totaux peut être due à des symptômes anxieux et somatiques.

**Discussion :**

Comparé au groupe placebo, le groupe probiotique a montré une plus grande amélioration des symptômes dépressifs avec des tailles d'effet modérées, qui sont comparables à celles rapportées dans des méta-analyses antérieures. Les participants dans le groupe probiotique ont connu, en moyenne, une réduction d'un degré de gravité sur les deux échelles d'évaluation de la dépression. Les symptômes d'anxiété ont été peu examinés dans les essais de probiotiques sur la dépression, malgré leur forte prévalence dans le trouble dysphorique majeur (environ 40 à 50 %).

En plus des effets plus importants sur l'anxiété évaluée par le clinicien, les analyses exploratoires suggèrent que les symptômes anxieux-somatiques peuvent avoir été particulièrement améliorés par le probiotique. Si ces résultats sont confirmés par des essais plus importants, ils pourraient fournir une indication sur les patients susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement probiotique.

Le probiotique a été bien toléré, avec un faible taux d'attrition, un taux d'adhésion élevé et aucune réaction indésirable grave. Ce profil de sécurité et d'acceptabilité est meilleur que ceux rapportés dans des études antérieures utilisant différents suppléments. Compte tenu de la gamme de suppléments disponibles, les décisions cliniques devraient être guidées non seulement par des indicateurs d'efficacité, mais aussi par la sécurité et l'acceptabilité.

**Conclusions :**

En résumé, les résultats préliminaires de cette étude pilote suggèrent qu'un traitement d'appoint de 8 semaines avec un probiotique multi-souches est acceptable et tolérable pour les adultes souffrant de TDM. Les tailles d'effet estimées sur les principaux résultats cliniques sont prometteuses et incitent à poursuivre les recherches dans le cadre d'un essai d'efficacité définitif.

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

Dr. Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie - CHU Souss Massa.

Juillet 2023