**Perturbations de la composition du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques :**

 **revue et méta-analyse**

**INTRODUCTION**

Nous avons effectué une revue générale et mise à jour et une méta-analyse des études sur le microbiote intestinal chez des adultes souffrant de trouble dépressif majeur(TDM), de trouble bipolaire, de psychose et de schizophrénie, de troubles anxieux, de trouble obsessionnel compulsif(TOC), de troubles de l'alimentation(anorexie nerveuse et boulimie mentale), les troubles du spectre autistique, le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) et le trouble de stress post-traumatique(SSPT) pour évaluer la spécificité et la reproductibilité des altérations du microbiote intestinal et délimiter celles qui ont le potentiel de devenir des biomarqueurs.

**METHODES**

Le protocole de cette revue a été pré-enregistré auprès de prospero (CRD42021224342). Nous avons suivi les lignes directrices sur les éléments de rapport préférés pour les revues systématiques et les méta-analyses (PRISMA), ainsi que les lignes directrices Cochrane pour les revues générales et mises à jour. Nous avons effectué des recherches dans la bibliothèque Cochrane, PubMed, Embase et PsycINFO le 27 janvier 2021. Cette recherche s'est limitée aux revues systématiques et méta-analyses en anglais, y compris les études sur l'homme, publiées depuis 2005. Les revues systématiques et les méta-analyses étaient considérées comme éligibles si elles suivaient les lignes directrices établies et incluaient au moins une étude originale éligible. les études originales étaient éligibles si elles appliquaient une conception observationnelle cas-témoins, effectué une analyse du microbiote intestinal et rapporté des mesures de diversité ou d'abondance, et échantillonné une population adulte générale (âgée de 18 à 65 ans) avec un diagnostic psychiatrique d'intérêt. Les comparaisons interventionnelles ou longitudinales en l'absence de groupe témoin ont été exclues. Les enregistrements ont été examinés par les auteurs (V.L.N et M.R.B.S) et les divergences ont été résolues par discussion et consultation avec un troisième auteur (A.H.Y).

**Résultats**

Nous avons identifié 16 revues systématiques contenant 39 études éligibles. . Aucune revue n'a porté sur le TOC, le SSPT ou les troubles du spectre autistique chez les adultes. Lors de la deuxième recherche, 20 autres études ont été identifiées, ce qui a donné lieu à 59 études portant sur 8 troubles. Le trouble le plus étudié était le TDM, suivi de la psychose et de la schizophrénie, du trouble bipolaire et de l'anorexie mentale.

**Caractéristiques des études incluses**

Les 59 études ont fourni 64 comparaisons cas-témoins portant sur 2 643 patients et 2 336 témoins. La plupart des études (32 à 54,2 %) ont été menées en Asie de l'Est (Chine, Japon et Taïwan), 24 (40,7 %) auprès de populations occidentalisées (États-Unis, Canada, Europe, Australie et Nouvelle-Zélande ; regroupées selon le régime alimentaire et le mode de vie typiques, et1 (1,7%) en Afrique (Afrique du Sud). La plupart des études portaient surdes échantillons de taille petite à modérée, allant de 4 à 156 par groupe.

Les études étaient similaires en termes de critères d'exclusion ; cependant, peu d'entre eux ont tenté de minimiser les changements alimentaires ou de contrôler leur apport alimentaire (12 sur 59 (20,3 %) ou leur statut tabagique (8 sur 59 (13,6). L'utilisation de médicaments psychiatriques variait également considérablement, avec 11 études sur 59(18,6%) menées dans des groupes sans médicament ou naïfs de drogue, 5 sur 59(8,5%) dans des groupes sous traitement et le reste ne contrôlant pas cela, ce qui aboutissait à un résultat compris entre 20% et 96% des patients prennent des médicaments. La méthodologie de traitement des selles et d'analyse de la composition variait également considérablement, le séquençage de l'ARN ribosomal 16S étant le plus courant (44 études sur 59 (74,6 %), suivi de 9 études (15,2 %).

**Diversité Alpha**

Sur 44 études rapportant la diversité alpha, 34 ont fourni des données et ont été incluses dans des méta-analyses (1 519 patients et 1 429 témoins). Onze indices ont été utilisés pour évaluer la diversité alpha, y compris des estimations de richesse (espèces observées, chaol, estimateur de couvertured'abondance et estimateur de couverture d'incidence, d'uniformité, de richesse/uniformité (Shannon, Simpson, Simpson inverse, Fisher), biodiversité(Diversité phylogénétique de Faith) . Les plus largement utilisées ont été les espèces observées, Chaol, SHANNON, Simpson et la diversité phylogénétique.

Concernant la richesse, 20 études ont fourni des données sur les espèces observées chez les patients (n = 897) par rapport aux témoins (n = 789). L'estimation groupée a montré une diminution significative du nombre de patients avec une petite taille d'effet (différence moyenne standardisée (DMS) = -0,26 ; IC à 95 %, -0,47 à -0,06 ; P = 0,01) et une hétérogénéité élevée (I2 = 75 %) . Au sein des catégories diagnostiques, il y avait une diminution significative uniquement dans le trouble bipolaire (DMS = -0,61 ; IC à 95 %, -1,19 à -0,03 ; P = 0,04 ; I2 = 80%. Vingt-six études ont fourni des données sur Chaol chez les patients (n = 956) par rapport aux témoins (n = 961). L'estimation groupée a montré une diminution significative du nombre de patients avec une taille d'effet moyenne (DMS = -0,5 ; IC à 95 %, -0,79 à -0,21 ; P = 0,001 ; I2 = 88%). Concernant les diagnostics individuels, il y avait une diminution significative uniquement dans le trouble bipolaire et l'anorexie mentale (DMS= -0,53 ; IC à 95 %, -1,01 à -0,05 ; P=0,03 ; I2=62 % et SMD= -0,86 ; IC à 95 %, -1,52 à -0,21 ; P = 0,01 ; I2 = 80 %, respectivement).

Concernant la diversité, 29 études ont rapporté l'indice de Shannon chez les patients (n = 1 176) par rapport aux témoins (n = 1 172). L'estimation groupée a démontré une différence non significative entre les groupes (DMS = -0,12 ; IC à 95 %, -0,27 à 0,03 ; P = 0,11). Les données de l'indice de Simpson ont été fournies par 11 études (n = 418 patients ; n = 377 témoins). Il y avait une différence non significative entre les groupes (DMS = 0,04 ; IC à 95 %, -0,13 à 0,21 ; P = 0,66), avec une hétérogénéité non significative. Enfin, 10 études ont fourni des données sur la diversité phylogénétique chez les patients (n = 412) par rapport aux témoins (n = 454). L'estimation groupée a montré une diminution significative du nombre de patients avec une petite taille d'effet (DMS = -0,24 ; IC à 95 %, -0,47 à -0,0012 ; P = 0,049 ; 64 %).

 Pour explorer les sources d'hétérogénéité inter-études, des analyses de sous-groupes et des méta-régressions ont été réalisées pour les analyses avec suffisamment d'études (espèces observées, Chaol, Shannon). Indice de masse corporelle, âge, sexe, tabagisme, région(est/ouest), l'utilisation de médicaments psychiatriques, le sous-groupement de la psychose et de la schizophrénie dans le premier épisode, ainsi que la méthode chronique et de séquençage ont une association significative avec les résultats. Cependant, il convient de noter que la métagénomique shotgun a montré une diversité de Shannon accrue chez les patients (4 études) par rapport au séquençage 16SrRNA V3-V4, qui a montré une diminution globale (12 études). Cela pourrait être dû au fait que l’approche ciblée quantifie tout l’ADN génomique plutôt que seulement des régions spécifiques de l’ADN bactérien.

**Diversité bêta**

Une comparaison de la diversité bêta entre les patients et les témoins a été rapportée dans 43 études, dont une étude portant sur 3 groupes distincts (MDD, anxiété et MDD+ anxiété), en utilisant diverses mesures.

 **Taxons microbiens différentiellement abondants**

Toutes les études ont évalué l'abondance relative des microbes intestinaux et 57 sur 59 (96,6 %) ont identifié des différences significatives entre les patients et les témoins au niveau du phylum, de la famille ou du genre. Au total, dans MDD(21 comparaisons), 60 dans l'anxiété(2 comparaisons),36 dans l'anorexie mentale(10 comparaisons, 32 dans le TOC (2 comparaisons), 15 et dans le TDAH et le SSPT(1 étude chacun), 9 et 3, respectivement. Après suppression des résultats non répliqués, les différences couvraient 7 phylums, 28 familles et 67 genres.

**Altérations Transdiagnostiques**

Nos résultats indiquent un chevauchement entre certains troubles : le trouble bipolaire, la psychose et la schizophrénie, ainsi que l'anxiété étaient associés au TDM. Le plus cohérent les changements étaient l'épuisement de Faecalibacterium (dans 15 des 17 études rapportant ce genre) et de Coprococcus (10 des 10 études) et l'enrichissement en Eggerthella (dans 10 des 11 études). Ceux-ci ont été suivis par des Lactobacillus enrichis (10 études sur 13), Enterococcus (8 études sur 9) et Streptococcus (8 études sur 10). De plus, Atopobium était enrichi en troubles bipolaires et en TDM (5 études sur 5), tandis que Veillonella était enrichi en psychose, schizophrénie et TDM (5 études sur 6). Il y avait également des preuves d'une augmentation du pathogène Escherichia-Shigella dans le trouble bipolaire, l'anxiété, la psychose et la schizophrénie (6 études sur 7), mais pas dans le TDM.

**Explorer les facteurs confondants : région et médicaments psychiatriques**

Nous avons exploré l'association de la région d'étude (est/ouest) avec les altérations microbiennes. En raison du chevauchement limité des résultats et de la disponibilité déséquilibrée des études par région (par exemple, le TDM, la psychose et la schizophrénie ont été largement étudiés à l'est, tandis que l'anorexie mentale et le TOC ont été étudiés à l'ouest), cette analyse doit être considérée comme préliminaire. Regroupement selon les régions, plusieurs taxons ont été modifiés uniquement dans les études menées dans les pays de l'Est : Acidaminococcus (augmenté), Megasphaera (augmenté), Atopobium (augmenté) et Bacteroides (non cohérent). Ces différences sont entièrement dues à des études menées en Chine, soulignant la nécessité de distinguer le microbiome chinois des autres pays d’Asie de l’Est à mesure que de nouvelles preuves deviennent disponibles. Il existe des preuves que les médicaments psychiatriques peuvent affecter la composition du microbiote. Pour étudier cela, nous avons comparé les résultats d'études sans médicament (n = 11) avec celles dans lesquelles 80 % ou plus des patients prenaient des médicaments (n = 21). Nous avons trouvé cette augmentation dans la famille des Lactobacillaceae et dans les genres Clostridium, Klebsiella et Megasphaera n'a été signalée que dans les groupes traités avec des médicaments et a augmenté dans les groupes sans médicaments.

**Discussion**

À notre connaissance, il s’agit de la première revue évaluant les perturbations du microbiote intestinal sur un spectre de troubles psychiatriques dans le but d’évaluer la reproductibilité et la spécificité de bio marqueurs microbiens intestinaux potentiels.

Le schéma d'altérations observé suggère une ampleur et une complexité accrues de la désorganisation microbienne pour certains troubles par rapport à d'autres. Par exemple, le plus grand nombre de taxons différentiellement abondants se trouvait dans la psychose et la schizophrénie (136 taxons; 11 études), malgré presque deux fois plus d'études sur le MDD (94 taxons ; 21 études). À l’inverse, l’anorexie mentale était associée à moins de différences (32 taxons ; 10 études), malgré le plus grand nombre d’études par rapport à l’anxiété (36 taxons ; 2 études) et au trouble bipolaire (60 taxons ; 9 études). Cela rappelle les résultats des études d'association à l'échelle du génome, dans lesquelles le plus grand nombre de locus ont été associés à la psychose et à la schizophrénie, suivis du TDM et du trouble bipolaire, et un nombre moins élevé ont été associés à l'anorexie mentale, au SSPT et au TDAH.

Le plus systématiquement, le genre Eggerthella était enrichi en TDM, trouble bipolaire, psychose et schizophrénie, tandis que les genres Faecalibacterium et Coprococcus étaient globalement diminués. Eggerthella est associée à une inflammation gastro-intestinale, tandis que Faecalibacterium possède des propriétés anti-inflammatoires connues et est épuisée dans les maladies inflammatoires à médiation immunitaire. Ces associations sont probablement médiées par le butyrate d'acide gras à chaîne courte, car Faecalibacterium et Coprococcus sont impliqués dans sa production, tandis qu'Eggerthella a été associée à son épuisement. Le butyrate joue un rôle clé dans le maintien de l’intégrité de la muqueuse et dans la réduction de l’inflammation via la fonction des macrophages et la diminution des cytokines pro-inflammatoires, tout en augmentant les médiateurs anti-inflammatoires.

Parmi les nombreux facteurs cliniques et démographiques pouvant avoir contribué aux incohérences généralisées entre les études, les preuves actuelles nous ont permis d'explorer 2 caractéristiques clés : région géographique et médication psychiatrique.

La région géographique et le facteur alimentaire associé peuvent affecter profondément la composition du microbiote. Notre analyse suggère que certaines des perturbations observées pourraient être spécifiques aux populations chinoises (par exemple, augmentation de l'Acidaminococcus), d'autres pourraient être dues à l'effet de médicaments psychiatriques (par exemple, augmentation de Klebsiella et diminution de Dialister), tandis que d'autres pourraient être dues à l'effet de médicaments psychiatriques (par exemple, augmentation de Klebsiella et diminution de Dialister), tandis que le troisième peut être influencé par une combinaison des deux, comme le genre Megasphaera, qui ne s'est enrichi que dans les populations chinoises soumises à un traitement.

 **Limites**

Bien qu’il n’y ait pas suffisamment d’études pour effectuer des analyses approfondies du TOC, du SSPT et de l’anxiété, nous pensons que l’inclusion de ces troubles fournit un aperçu complet des preuves actuelles. Il n’y a eu aucune étude chez les adultes atteints de troubles du spectre autistique et une seule étude sur le TDAH, ce qui nous empêche de comparer l’association des troubles du développement neurologique avec le microbiote à l’âge adulte.

La décision d’exclure les études portant sur les enfants et les personnes âgées a été dictée par l’appréciation de la nature spécialisée de ces populations et des différences substantielles liées à l’âge dans le microbiote. Ensuite, nous reconnaissons que la division entre pays de l’Est et pays de l’Ouest est une approche grossière pour contrôler les différences géographiques en matière de régime alimentaire et de génétique et ne permet pas de détecter les variations régionales du microbiome, À mesure que davantage d’études seront disponibles, des analyses plus nuancées seront possibles. De plus, la plupart des études portaient sur des échantillons de taille modeste, ce qui suggère que nos analyses pourraient encore être de faible puissance et préliminaires. Enfin, le but de cette revue était d’évaluer la composition microbienne intestinale plutôt que sa fonction.

**Conclusions**

Cette revue suggère un point commun transdiagnostique de perturbations microbiennes dans le TDM, le trouble bipolaire, l'anxiété, la psychose et la schizophrénie, caractérisés par une diminution des bactéries productrices de butyrate anti-inflammatoire et des bactéries pro-inflammatoires enrichies. L’effet des principaux facteurs de confusion tels que les médicaments psychiatriques et l’alimentation doit être soigneusement étudié. Les chercheurs devraient interpréter leurs résultats dans le contexte plus large des troubles psychiatriques afin d’éviter les allégations imméritées de spécificité des biomarqueurs microbiens intestinaux.

Dr Houda Abousoukkar

Service de psychiatrie CHU Souss Massa

Novembre 2023