

Quel rôle joue le microbiote intestinal dans le trouble de l'usage d'alcool ?

Marie Mornard¹, Philippe de Timary², Sophie Leclercq¹

Disponible sur internet le :

1. Université catholique de Louvain, Institute of Neuroscience, Laboratory of Nutritional Psychiatry, avenue Emmanuel-Mounier, 53, 1200 Brussels, Belgique
2. Cliniques universitaires Saint-Luc, Institut de psychiatrie intégré, avenue Emmanuel-Mounier, 18, 1200 Brussels, Belgique

Correspondance :

Sophie Leclercq, Université catholique de Louvain, Institute of Neuroscience, Laboratory of Nutritional Psychiatry, avenue Emmanuel-Mounier, 53. 1200 Brussels, Belgique.
sophie.leclercq@uclouvain.be

Mots clés

Trouble de l'usage d'alcool (TUA)
Microbiote intestinal
Axe intestin-cerveau

■ Résumé

Le trouble de l'usage d'alcool (TUA) est un problème de santé publique majeur ayant de nombreuses répercussions psychologiques et sociales pour l'individu qui consomme et son entourage. Les agents pharmacologiques, ciblant les neurotransmetteurs cérébraux impliqués dans le développement du TUA, montrent une efficacité limitée. Cette revue s'intéresse au rôle du microbiote intestinal dans le développement du TUA. Les voies de communication entre l'intestin et le cerveau y sont développées. L'alimentation jouant un rôle clé dans la modulation du microbiote, des approches nutritionnelles pourraient être envisagées afin de réduire les symptômes psychologiques des patients atteints de TUA.

Keywords

Alcohol use disorder (AUD)
Gut microbiota
Gut-brain axis

■ Summary

What role does the gut microbiota play in alcohol use disorder?

Alcohol Use Disorder (AUD) is a major public health problem with numerous psychological and social repercussions for the individual who consumes and his related persons. Pharmacological agents targeting the brain neurotransmitters involved in the development of AUD have shown limited effectiveness. This review focuses on the role of the gut microbiota in the development of AUD. The communication pathways between the gut and the brain are developed. As diet plays a key role in modulating the microbiota, nutritional approaches could be considered to reduce the psychological symptoms of patients suffering from AUD.

Introduction

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la consommation d'alcool est un facteur de risque pour plus de 60 maladies et est responsable de plus de 2,5 millions de morts par an dans le monde [1]. Toujours selon l'OMS, 7 % de la population mondiale souffre d'un trouble de l'usage d'alcool (TUA). Dans sa forme sévère, le TUA est plus communément appelé alcoolodépendance.

L'exposition chronique à l'alcool est toxique pour la plupart des organes, avec des répercussions néfastes sur le système digestif, le système cardiovasculaire et le système nerveux. Au niveau psychologique, des effets délétères à long terme tels que des atteintes cognitives, des troubles de la cognition sociale mais également de la fatigue, de la dépression et de l'anxiété sont constatés chez les patients alcoolodépendants. Des problèmes sociaux et professionnels et d'autres comorbidités addictives sont aussi à déplorer.

De nombreuses études neurobiologiques ont pu mettre en évidence une dérégulation du système de récompense cérébrale dans le TUA. En effet, des modifications de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine, le GABA, le glutamate, les peptides opioïdes endogènes sont impliquées dans le développement et la maintenance de l'addiction [2]. La plupart des molécules pharmacologiques utilisées actuellement dans le traitement de la dépendance à l'alcool et ciblant ces neurotransmetteurs cérébraux montrent une efficacité limitée [3]. Le taux de rechute chez les patients TUA, une année après une cure de désintoxication à l'alcool, est de l'ordre de 70 à 80 % [4]. C'est pourquoi il est urgent de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques permettant à ces patients de maintenir une abstinence sur le long terme.

Dans cette revue, nous nous intéresserons au rôle du microbiote intestinal dans l'addiction, aux voies de communication entre l'intestin et le cerveau, et aux différentes manières de moduler le microbiote intestinal afin d'obtenir un effet bénéfique dans le TUA (figure 1).

Points essentiels

- Le microbiote intestinal est impliqué dans le développement de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques dont le trouble de l'usage d'alcool.
- Il existe une association entre la dysbiose intestinale et la sévérité de l'addiction.
- Moduler le microbiote intestinal représente une option thérapeutique prometteuse dans le cadre du traitement du TUA.

Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est un écosystème constitué de bactéries, virus, levures et archées avec lequel nous vivons en symbiose. Ce microbiote est composé de 10^4 cellules bactériennes, ce qui équivaut à 10 fois plus de cellules bactériennes que de cellules humaines. Son génome, appelé microbiome, contient quant à lui 100 fois plus de gènes que le génome humain [5]. Le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière étant donné les nombreuses fonctions qu'il remplit. Il est notamment impliqué dans la régulation du système immunitaire, dans de nombreuses fonctions métaboliques dont la synthèse de certaines vitamines (B et K), dans la régulation de la fonction barrière de l'intestin et il influence le système nerveux.

Un microbiote intestinal riche et diversifié est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme. Par conséquent, son rôle dans la santé est de plus en plus étudié. Tout déséquilibre de cet écosystème, appelé dysbiose intestinale, est associé au développement de certaines pathologies immunitaires, métaboliques, voire psychiatriques.

La composition du microbiote intestinal est propre et unique à chacun et le mode de vie a de nombreuses influences sur celui-ci. Parmi les facteurs environnementaux influençant le microbiote, nous pouvons citer les habitudes alimentaires, l'usage de certains médicaments (antibiotiques, inhibiteurs de pompe à proton, antidépresseurs), le stress, les troubles du sommeil (et du rythme circadien).

La plupart des bactéries intestinales étant anaérobies, il est assez difficile de les cultiver pour en connaître leurs caractéristiques. L'étude du microbiote intestinal est finalement assez récente et a vu le jour grâce à l'émergence de nouvelles techniques de séquençage de l'ADN indépendantes de la culture. Grâce au séquençage, le contenu du microbiote intestinal peut être connu pratiquement dans son intégralité, rendant ainsi possible d'accélérer grandement les découvertes du fonctionnement et de la composition de celui-ci [5].

L'axe intestin-cerveau

Depuis plusieurs années, un nouveau domaine de recherche s'articulant autour de l'axe-intestin-cerveau a pu montrer que le microbiote intestinal est impliqué dans le développement de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques, dont le TUA. Les bactéries intestinales sont en effet capables de communiquer avec notre cerveau, influençant ainsi notre comportement, nos émotions et nos fonctions cognitives. Des recherches récentes ont pu mettre en évidence trois voies de communication entre les bactéries et le système nerveux central, que nous décrivons brièvement ci-dessous [6] :

- la première voie est celle des métabolites générés par les bactéries. Ces métabolites pourraient avoir des propriétés neuroactives. En effet, les bactéries peuvent produire des

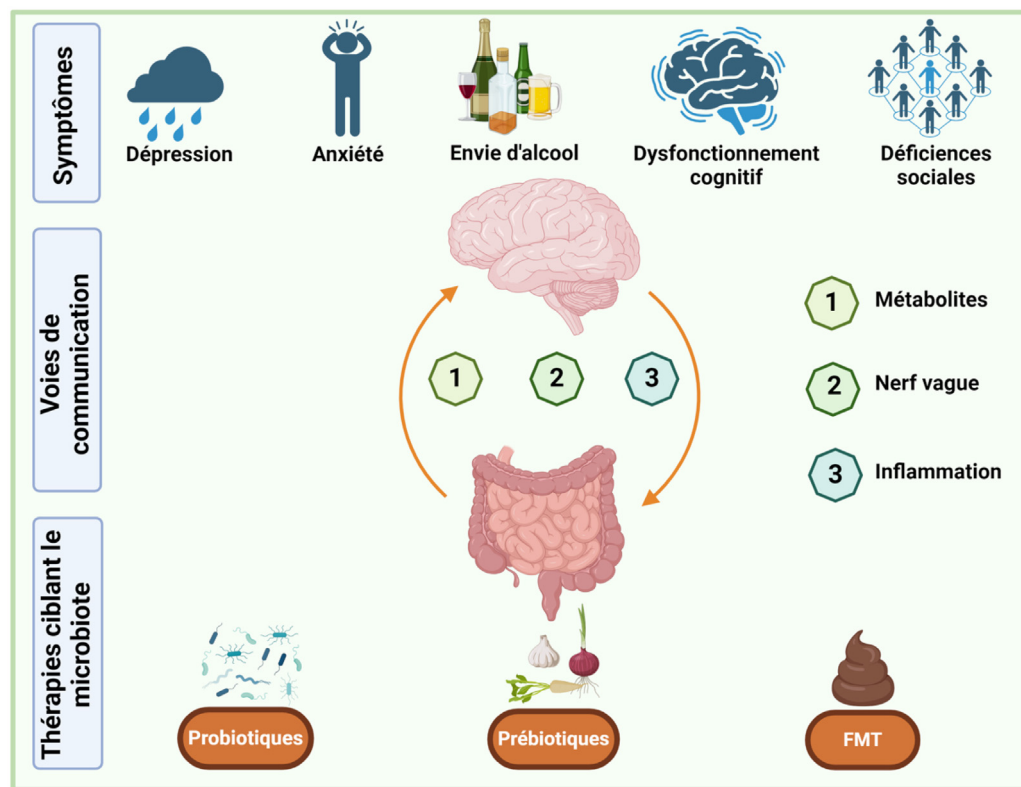


FIGURE 1
Implication de l'axe intestin-cerveau dans le TUA. Créé avec Biorender

neurotransmetteurs comme le GABA, le glutamate et la dopamine mais également des métabolites tels que les acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate) qui peuvent franchir la barrière intestinale, atteindre le sang et ensuite le cerveau, influençant les fonctions cérébrales. Le butyrate est d'ailleurs connu pour ses effets antidépresseurs et son impact sur le comportement social [7] ;

- la deuxième est celle de l'inflammation. Les cytokines pro-inflammatoires, produites en périphérie, sous l'influence du microbiote intestinal, peuvent atteindre le cerveau et induire des modifications comportementales telles que des symptômes dépressifs ;
- la dernière voie implique le nerf vague. Une étude a montré chez les souris que l'administration de la bactérie *Lactobacillus rhamnosus* JB1 induisait une diminution de la dépression, de l'anxiété et de la réponse au stress. Ces modifications comportementales étaient associées à des changements de l'expression de l'ARNm du GABA α 2 dans certaines zones du cerveau. De manière intéressante, les effets antidépresseurs et anxiolytiques de *L. rhamnosus* JB1 n'ont pas été observés chez les souris qui avaient subi une vagotomie, prouvant ainsi que le

nerf vague médie les effets comportementaux de la bactérie [8].

Le microbiote intestinal et le TUA

Les altérations du microbiote intestinal dues à la consommation chronique et abusive d'alcool chez les patients TUA, conduisant à une dysbiose, sont variables d'une étude à l'autre. À ce jour, il n'y a pas un consensus sur un profil microbien spécifique du TUA. Néanmoins, une revue systématique récente nous éclaire sur les modifications d'abondances bactériennes les plus souvent retrouvées (voir [tableau I](#)).

Chez les patients TUA, ces modifications concernent principalement, au niveau des grands phyla bactériens, une augmentation de Proteobacteria et une diminution des Bacteroidetes. Au niveau des familles, on retrouve une augmentation des Enterobacteriaceae et une diminution des Ruminococcaceae. Au niveau des genres et des espèces, on retrouve une diminution d'*Akkermansia*, *Alistipes*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Paraprevotella*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Les résultats restent mitigés concernant

TABLEAU I

Modifications d'abondances bactériennes les plus souvent retrouvées dans le trouble de l'usage d'alcool (TUA)

Phylum	
Proteobacteria	↑
Bacterioidetes	↓
Famille	
Enterobacteriaceae	↑
Ruminococcaceae	↓
Genre	
Akkermansia	↓
Alistipes	↓
Bacteroides	↓
Clostridium	↓
Collinsella	↓
Faecalibacterium	↓
Parabacteroides	↓
Paraprevotella	↓
Prevotella	↓
Ruminococcus	↓
Bifidobacterium	↑↓

↑ : augmentation d'abondance dans le groupe TUA ; ↓ : diminution d'abondance dans le groupe TUA.

Bifidobacterium. Il y a une abondance réduite des bactéries produisant des acides gras à chaîne courte [9].

Dans la problématique du TUA, il a été démontré que l'alcool de même que ses métabolites viennent altérer la barrière intestinale conduisant à une augmentation de la perméabilité intestinale. Des constituants des parois des bactéries comme le lipopolysaccharide (LPS) ou le peptidoglycane (PGN) sont par conséquent transloqués dans le plasma menant à une activation des cellules immunitaires en se liant à leurs récepteurs, le TLR4 et le TLR2, menant à la production de cytokines inflammatoires. Cette élévation d'inflammation périphérique pourrait être responsable d'un renforcement des symptômes de dépression, d'anxiété et de *craving* poussant à la consommation alcoolique [10,11]. Notre groupe de recherche a également démontré qu'il existait une association entre la dysbiose intestinale et la sévérité de l'addiction. En effet, plus les altérations de la composition du microbiote étaient importantes, plus les symptômes de dépression, d'anxiété et de *craving* étaient intenses [12]. Parallèlement, les patients alcooliques les plus « dysbiotiques » présentaient des troubles du comportement social plus importants [13].

Afin de démontrer que le microbiote intestinal joue un rôle causal dans ces changements de comportement, nous avons mené une étude visant à tester l'effet d'une transplantation fécale de sujets sains ou de patients TUA chez des souris. Des tests comportementaux ont été réalisés afin de mesurer chez les deux groupes de souris la dépression, l'anxiété et les interactions sociales. Il en est ressorti que les souris transplantées avec du microbiote intestinal de patients TUA montrent une augmentation de la dépression et du stress ainsi qu'une diminution du comportement social [13].

Ces études nous prouvent que le microbiote intestinal influence les symptômes psychologiques rencontrés dans le TUA et constitue donc une cible thérapeutique intéressante dans son traitement.

La cétogenèse : une voie métabolique impliquée dans le TUA

En plus des modifications comportementales, la transplantation de microbiote de patients TUA a induit des modifications des fonctions cérébrales chez les souris receveuses. En effet, une baisse de la myélinisation, des changements de l'expression des récepteurs au GABA et au glutamate et une neuroinflammation ont été observés dans certaines zones cérébrales telles que le cortex frontal et le striatum. Une analyse métabolomique réalisée dans le sang des souris a pu mettre en évidence une baisse significative des taux de β -hydroxybutyrate (BHB), qui pourrait être à l'origine des modifications comportementales et cérébrales [13].

Le BHB est un corps cétonique, tout comme l'acétoacétate (AcAc) et l'acétone. Les corps cétoniques sont produits dans le foie, à partir des acides gras, lors de la cétogenèse, un processus métabolique qui survient lorsque l'organisme se trouve en déficit de glucose et a donc besoin d'une autre source d'énergie [14].

Le glucose répond généralement aux besoins énergétiques intenses du cerveau. Lorsque le glucose se trouve en déficit, l'organisme utilise les corps cétoniques comme alternative.

Le BHB est le corps cétonique le plus abondant. Il s'agit d'une molécule polaire et soluble ayant la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et de pénétrer dans les mitochondries. Le BHB est ainsi métabolisé en AcAc et ensuite en acétyl-CoA fournissant l'énergie suffisante pour alimenter le cycle de Krebs [14].

Le BHB n'a pas exclusivement un rôle énergétique, il possède de multiples effets neuroprotecteurs. Il est impliqué dans les processus de myélinisation, il exerce un effet anti-convulsif (en régulant la balance GABA/glutamate) et il possède des propriétés anti-inflammatoires via son récepteur GPR190A [15]. Alors que chez les souris transplantées avec le microbiote de patients TUA, une baisse du BHB associée à des modifications comportementales et cérébrales a été observée, les mêmes effets ont pu être remarqués chez les patients en cours de

désintoxication. Chez les patients récemment détoxifiés, nous avons pu observer que ceux qui présentaient des taux sanguins de BHB plus faibles avaient des niveaux plus élevés de dépression et de *craving* ainsi que des capacités sociales plus faibles [13].

Moduler le microbiote intestinal pour améliorer l'addiction ?

Etant donné que l'alimentation est un facteur clé modulant le microbiote intestinal, il semble intéressant de pouvoir améliorer la composition du microbiote via des approches nutritionnelles en vue d'obtenir un effet bénéfique sur le TUA. Plusieurs tentatives ont été réalisées, via l'utilisation de probiotiques, prébiotiques ou encore via la transplantation fécale chez l'homme.

Les probiotiques

Les probiotiques sont définis comme étant « des microorganismes vivants qui, une fois administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte » [16]. La plupart des probiotiques concernent les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, des bactéries saccharolytiques qui fermentent les glucides afin de produire des AGCC, connus pour inhiber la croissance des bactéries pathogènes, renforcer la fonction barrière de l'intestin et exercer un effet anti-inflammatoire. Plusieurs études randomisées ont testé l'impact d'une supplémentation en probiotiques sur la maladie alcoolique du foie démontrant une légère diminution des enzymes hépatiques et des paramètres inflammatoires comparée au placebo (pour plus de détails, voir [17]). Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué l'impact des probiotiques sur les symptômes psychologiques des patients TUA.

Les prébiotiques

Il a pu être constaté que les patients TUA, souffrant la plupart du temps de malnutrition, ont des apports réduits en fibres alimentaires [18]. Les fibres alimentaires comprennent notamment l'inuline qui entre dans la catégorie des prébiotiques. Les prébiotiques sont des substrats utilisés de manière sélective par

les micro-organismes du microbiote intestinal, permettant de conférer un bénéfice pour la santé [19].

Notre équipe a évalué, au cours d'une étude réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo, l'effet d'une supplémentation en inuline pendant 17 j sur 50 patients atteints de TUA hospitalisés pour un sevrage d'alcool [20]. Les résultats ont montré que l'inuline est capable de moduler le microbiote intestinal, en augmentant par exemple le taux de *Bifidobacterium*.

Cette augmentation de bactéries spécifiques fut associée à une amélioration des scores de sociabilité. Malheureusement, la supplémentation en prébiotiques n'a pas permis d'améliorer les symptômes de dépression, d'anxiété et de *craving* [20].

La transplantation fécale

Une autre manière de moduler le microbiote intestinal, de manière plus drastique, est la transplantation fécale. Une étude clinique a réalisé une transplantation fécale provenant de sujets sains sur des patients TUA. De manière intéressante, suite à cette transplantation, les patients TUA montraient une amélioration significative des scores caractérisant l'envie de boire, des fonctions cognitives mais aussi des paramètres psychosociaux. Il y avait également une diminution de la cytokine pro-inflammatoire IL-6 et du marqueur de translocation bactérienne LBP [21]. Alors que ces résultats sont encourageants, d'autres études sont nécessaires pour définir si la transplantation fécale peut être une stratégie thérapeutique efficace.

Conclusion

Bien que de plus en plus de découvertes soient faites à son sujet, le TUA reste une maladie complexe, avec des altérations centrales et périphériques. Le microbiote intestinal semble avoir un rôle à jouer dans le développement des symptômes psychologiques de ce trouble. Suite aux résultats encourageants de ces dernières années, il semble que la modulation du microbiote intestinal représente une option thérapeutique prometteuse dans le cadre du traitement du TUA.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Organization WH. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. World Health Organization; 2018, 472 p.
- [2] Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. Alcohol Res Health 2008;31:185-95.
- [3] Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. Biochem Pharmacol 2008;75:34-56.
- [4] Bradizza CM, Stasiewicz PR, Paas ND. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: a review. Clin Psychol Rev 2006;26:162-78.
- [5] Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell 2006;124:837-48.
- [6] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev 2019;99:1877-2013.
- [7] Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. The neuropharmacology of butyrate: the bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? Neurochem Int 2016;99:110-32.
- [8] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor

- expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:16050–55.
- [9] Litwinowicz K, Choroszy M, Waszczuk E. Changes in the composition of the human intestinal microbiome in alcohol use disorder: a systematic review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2020;46:4–12.
- [10] Leclercq S, De Saeger C, Delzenne N, de Timary P, Stärkel P. Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2014;76:725–33.
- [11] Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM, et al. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun* 2012;26:911–8.
- [12] Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E4485–93.
- [13] Leclercq S, Le Roy T, Furgiuele S, et al. Gut microbiota-induced changes in β -hydroxybutyrate metabolism are linked to altered sociability and depression in alcohol use disorder. *Cell Rep* 2020;33:108238.
- [14] Mahajan VR, Elvig SK, Vendruscolo LF, et al. Nutritional ketosis as a potential treatment for alcohol use disorder. *Front Psychiatry* 2021;12:781668.
- [15] Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab* 2017;25:262–84.
- [16] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14.
- [17] Leclercq S, de Timary P, Stärkel P. Targeting the gut microbiota to treat alcoholic liver diseases: evidence and promises. *Acta Gastroenterol Belg* 2020;83:616–21.
- [18] Amadieu C, Leclercq S, Coste V, et al. Dietary fiber deficiency as a component of malnutrition associated with psychological alterations in alcohol use disorder. *Clin Nutr* 2021;40:2673–82.
- [19] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:491–502.
- [20] Amadieu C, Coste V, Neyrinck AM, et al. Restoring an adequate dietary fiber intake by inulin supplementation: a pilot study showing an impact on gut microbiota and sociability in alcohol use disorder patients. *Gut Microbes* 2022;14:2007042.
- [21] Bajaj JS, Gavis EA, Fagan A, et al. A randomized clinical trial of fecal microbiota transplant for alcohol use disorder. *Hepatology* 2021;73:1688–700.