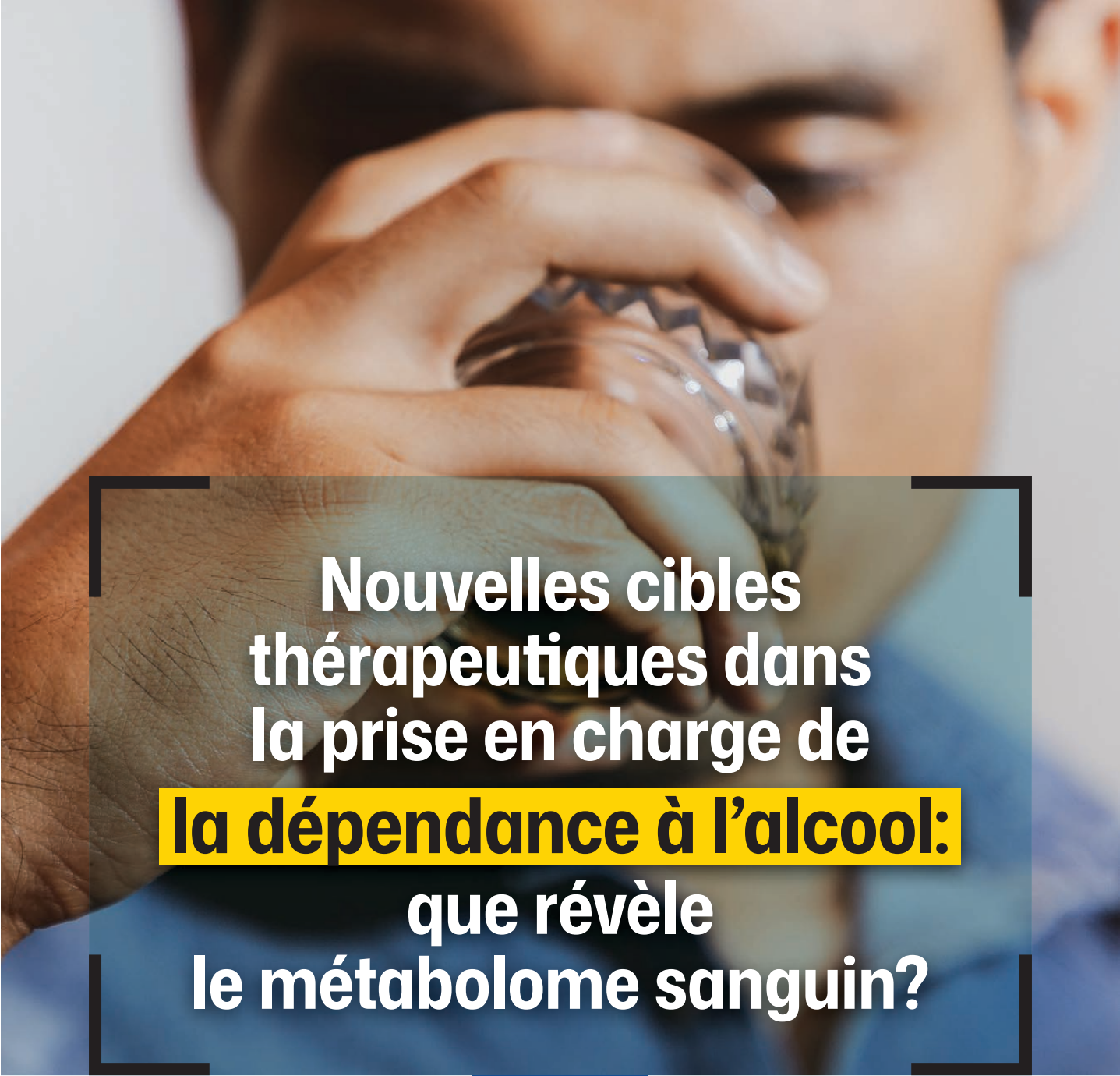




Nouvelles cibles thérapeutiques dans la prise en charge de la dépendance à l'alcool: que révèle le métabolome sanguin?

Dr Sophie Leclercq

Chercheuse qualifiée FNRS. Laboratory of Nutritional Psychiatry. Institute of Neuroscience, UCLouvain, Bruxelles

Le trouble de l'usage d'alcool (TUA) constitue un problème de santé mondial dont les options thérapeutiques sont limitées. Les mécanismes biochimiques qui conduisent à ce trouble ne sont pas encore totalement compris et, à cet égard, la métabolomique représente une approche prometteuse pour découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le métabolome sanguin contient une pléthore de molécules bioactives qui reflètent les changements fonctionnels dans le métabolisme de l'hôte, mais aussi l'impact du microbiome intestinal et des habitudes nutritionnelles.

Une étude réalisée à l'UCLouvain a analysé le métabolome sanguin de 96 patients atteints de TUA et hospitalisés pour une cure de désintoxication aux cliniques Saint-Luc. Elle montre que certains composés alimentaires, tels que les polyphénols, retrouvés principalement dans les fruits, les légumes, le thé et le café pourraient avoir un potentiel neuroactif et moduler les symptômes de dépression, d'anxiété et d'appétence à l'alcool.

Le trouble de l'usage d'alcool (TUA), dans sa forme sévère, plus communément appelé alcoolo-dépendance est un problème de santé publique majeur. La consommation chronique et abusive d'alcool a des conséquences délétères sur la santé physique et mentale du consommateur, mais a également des répercussions négatives sur l'entourage, la famille, les proches, les collègues du consommateur et représente un coût sociétal important (lié à la perte de productivité ou l'absentéisme au travail, aux nombreuses hospitalisations...). De nombreuses études neurobiologiques ont mis en évidence l'importance d'un déséquilibre des neurotransmetteurs (sérotonine, glutamate, GABA, dopamine, peptides opioïdes endogènes) au niveau du circuit de récompense cérébral dans le développement de l'addiction à l'alcool (1). Pourtant, les agents pharmacologiques ciblant ces neurotransmetteurs ne montrent que très peu d'efficacité thérapeutique (2), et le taux de rechute post-désintoxication reste très élevé dans cette pathologie.

Impact de l'alcool sur le microbiote intestinal

En plus de son impact délétère sur le cerveau, l'alcool atteint également les organes périphériques dont l'intestin, et plus particulièrement le microbiote intestinal. Le microbiote est un écosystème complexe et dynamique constitué de centaines de milliards

de micro-organismes (bactéries, virus, levures, champignons, archées) vivant dans notre tube digestif. Des études réalisées au sein de notre laboratoire ont montré que la composition du microbiote intestinal des patients atteints de TUA est altérée comparativement à celle de sujets sains, ne consommant que très peu d'alcool (3). De manière intéressante, cette «dysbiose» est associée à la sévérité de la dépendance alcoolique: plus les altérations microbiennes sont importantes, plus les patients présentent des symptômes importants de dépression, d'anxiété et d'appétence à l'alcool (ou *craving*). Trois symptômes psychologiques annonciateurs de rechute. De plus, nous avons montré que la transplantation de microbiote fécal de patients alcooliques dans des souris saines rendaient ces souris transplantées plus dépressives et moins sociables (4). Ce genre d'expérience permet de démontrer le rôle causal du microbiote dans l'apparition de troubles psychologiques.

Axe «intestin-cerveau»

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études ont été publiées sur le rôle du microbiote intestinal dans le développement des maladies psychiatriques (5). La recherche a pu mettre en évidence un axe «intestin-cerveau» où les bactéries intestinales communiquent avec le cerveau afin de réguler notre comportement, nos émotions et nos fonctions cognitives. Les voies de communication entre l'intestin et le cerveau font l'objet

Figure 1:

Les facteurs influençant le métabolome sanguin et son impact sur le comportement (créé avec Biorender).

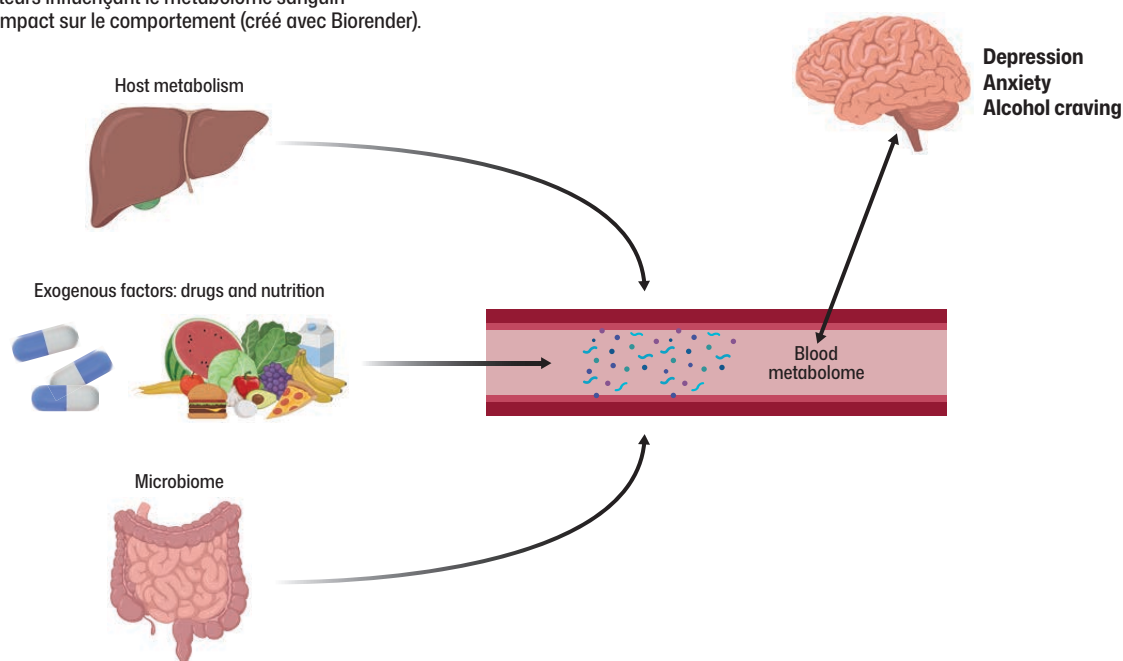
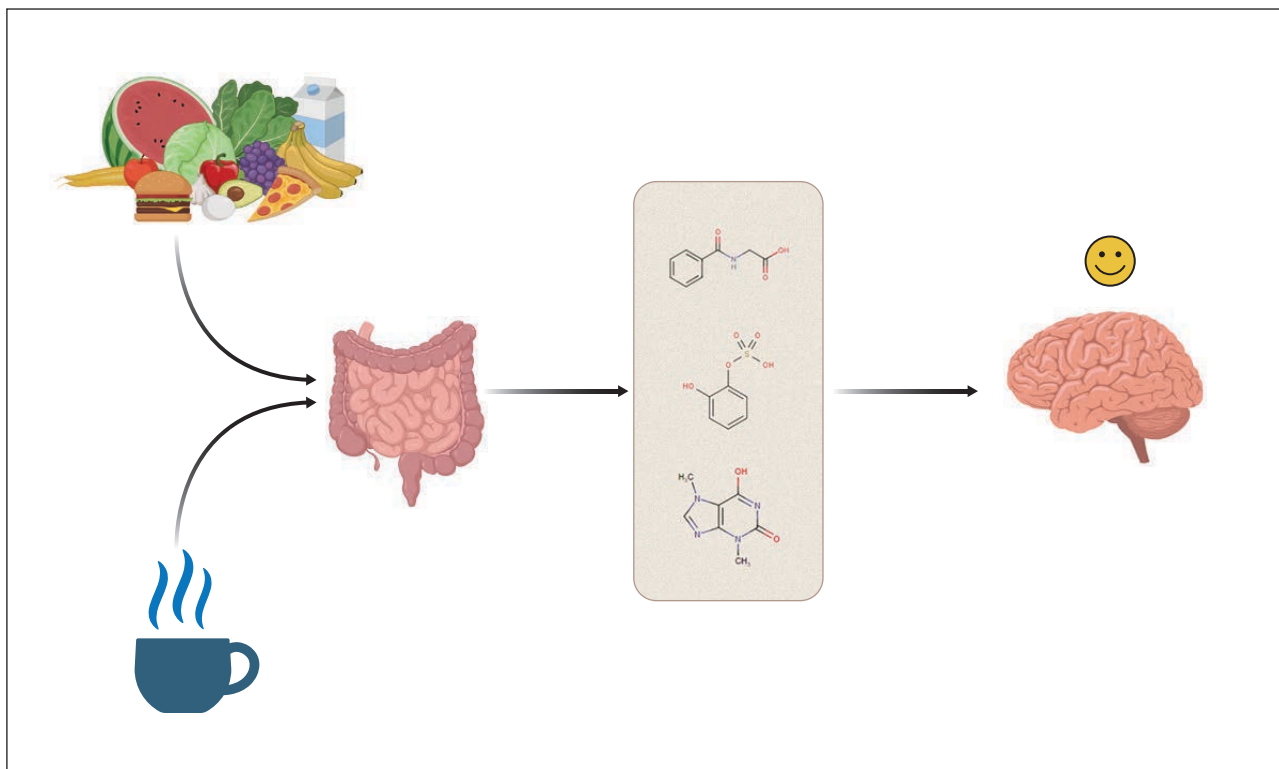


Figure 2:

Impact d'une alimentation riche en polyphénols sur le métabolome sanguin et ses bénéfices comportementaux (créé avec Biorender).



de recherches intenses et, à l'heure actuelle, nous pouvons citer l'implication du nerf vague, des cytokines inflammatoires et des métabolites bactériens (5). Les métabolites bactériens les plus étudiés sont les acides gras à chaîne courte, tels que l'acétate, le propionate et le butyrate. Ils proviennent de la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries intestinales. Le butyrate possède des propriétés anti-inflammatoires et neuroactives intéressantes dont un effet anti-dépresseur de plus en plus reconnu (6).

Le métabolome sanguin consiste en 1) des centaines de petites molécules qui représentent les changements fonctionnels du métabolisme de l'hôte, 2) des métabolites produits par les micro-organismes intestinaux, et 3) des métabolites issus de sources alimentaires ou médicamenteuses (7) (**Figure 1**). Il est à présent possible d'analyser le métabolome sanguin grâce à la spectrométrie de masse (MS) couplée à la chromatographie en phase liquide (LC) ou en phase gazeuse (GC) ou en ayant recours à la résonance magnétique nucléaire (RMN).

En plus de son impact délétère sur le cerveau, l'alcool atteint également les organes périphériques dont l'intestin, et plus particulièrement le microbiote intestinal.

Impact de l'alcool sur le métabolome sanguin

Dans une étude récemment publiée dans le journal *eLife* (8), nous avons analysé l'impact de la consommation chronique et abusive d'alcool sur le métabolome sanguin de 96 patients atteints de TUA et hospitalisés pour un programme de sevrage aux cliniques universitaires Saint-Luc, en utilisant une approche LC-MS non ciblée. Ensuite, nous avons effectué des analyses corrélationnelles entre les métabolites sanguins et les symptômes psychologiques tels que la dépression, l'anxiété et l'appétence l'alcool dans le but de découvrir des biomarqueurs de la souffrance psychologique (**Figure 1**). Nous avons émis l'hypothèse que les métabolites significativement corrélés aux symptômes psychologiques pouvaient être potentiellement neuroactifs. Pour renforcer cette hypothèse, la présence de ces métabolites d'intérêt a été confirmée dans le cerveau de patients atteints de TUA via une analyse post-mortem.

Alors que de nombreux changements métaboliques ont été observés chez les patients atteints de TUA, notamment concernant différentes classes de lipides (acides gras à longue chaîne, phospholipides, lysophosphatidylcholines) et d'acides biliaires, cette revue s'intéressera tout particulièrement à deux types de métabolites issus du dialogue entre l'alimentation, le microbiote et l'hôte à savoir: les métabolites de la caféine (paraxanthine, théobromine, théophylline) et l'acide hippurique.

La paraxanthine, la théophylline et la théobromine sont des métabolites de la caféine que l'on trouve dans le café, le thé et le chocolat. La théobromine est le principal alcaloïde retrouvé dans le cacao et est responsable du goût amer du chocolat. Des études précliniques ont montré que la théobromine pourrait réduire la consommation d'alcool, en agissant notamment sur les récepteurs cérébraux de l'adénosine et sur les phosphodiesterases (9). La paraxanthine a un effet psychostimulant et peut moduler la libération de dopamine au niveau du circuit de récompense cérébrale (10). Une revue systématique de 2017 indique que la consommation de café, de thé et de cacao pourrait avoir des effets protecteurs contre la dépression (11). Dans notre étude (8), ces métabolites étaient tous diminués chez les patients atteints de TUA comparativement aux sujets contrôles et étaient négativement corrélés à la dépression, à l'anxiété et au craving. Ceci signifie que de faibles taux sanguins de ces métabolites sont associés à des symptômes plus sévères de dépression, d'anxiété et de *craving* pour l'alcool. De manière similaire, l'acide hippurique était également corrélé négativement aux trois symptômes psychologiques de la dépendance alcoolique. L'acide hippurique est un bel exemple de «co-métabolite», étant donné que sa synthèse dépend de l'hôte et du microbiote. En effet, il est produit à partir de polyphénols (comme la catéchine et l'acide chlorogénique) retrouvés dans les fruits, les légumes, le thé et le café. Les polyphénols sont métabolisés par les bactéries intestinales en acide benzoïque, qui est ensuite conjugué avec une glycine dans le foie pour former de l'acide hippurique (12). D'autres études ont également montré des faibles taux sanguins d'acide hippurique chez des patients atteints de dépression majeure (13).

Enfin, nous avons montré que tous ces métabolites associés aux symptômes psychologiques de l'alcoolodépendance, étaient également détectables dans le cerveau et donc capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. Leur potentiel neuroactif devra être validé dans des modèles pré-cliniques.



Take home messages

- Le métabolome sanguin est le reflet d'un dialogue entre l'alimentation, le microbiote intestinal et le métabolisme de l'hôte.
- Les patients atteints d'un trouble de l'usage d'alcool sont caractérisés par de profondes altérations du métabolome sanguin.
- Certains métabolites circulants sont significativement corrélés aux symptômes psychologiques de l'alcoolodépendance tels que la dépression, l'anxiété et l'appétence à l'alcool.
- Une alimentation riche en polyphénols pourrait s'avérer efficace pour améliorer la santé mentale des patients atteints d'une problématique alcoolique.

Cette découverte ouvre la voie vers de nouvelles perspectives thérapeutiques qui viseraient à augmenter les taux sanguins de ces métabolites afin d'obtenir un effet bénéfique sur la dépression, l'anxiété et l'appétence à l'alcool, et ainsi diminuer le nombre de rechutes. Dans ce contexte, une alimentation riche en polyphénols, et donc riche en fruits et légumes frais associée au thé et au café (et pourquoi pas à un petit bout de chocolat) pourrait s'avérer efficace pour améliorer la santé mentale des patients atteints d'une problématique alcoolique (**Figure 2**). ■

Références

1. Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. *Alcohol research & health: the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. 2008;31(3):185.
2. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochemical pharmacology*. 2008;75(1):34–56.
3. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Stärkel P, et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Oct 21;111(42):E4485–93.
4. Leclercq S, Le Roy T, Furguile S, Coste V, Bindels LB, Leyrolle Q, et al. Gut Microbiota-Induced Changes in 7-Hydroxybutyrate Metabolism Are Linked to Altered Sociability and Depression in Alcohol Use Disorder. *Cell Reports*. 2020 Oct 13;33(2):108238.
5. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*. 2019 Aug 28;99(4):1877–2013.
6. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019 Apr;4(4):623–32.
7. Bar N, Korem T, Weissbrod O, Zeevi D, Rothschild D, Leviatan S, et al. A reference map of potential determinants for the human serum metabolome. *Nature*. 2020 Dec;588(7836):135–40.
8. Leclercq S, Ahmed H, Amadiou C, Petit G, Koistinen V, Leyrolle Q, et al. Blood metabolomic profiling reveals new targets in the management of psychological symptoms associated with severe alcohol use disorder. *Buettner C, Wong ML, editors. eLife*. 2024 Nov 29;13:RP96937.
9. Thorsell A, Johnson J, Heilig M. Effect of the adenosine A2a receptor antagonist 3,7-dimethyl-propargylxanthine on anxiety-like and depression-like behavior and alcohol consumption in Wistar Rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Aug;31(8):1302–7.
10. Orrú M, Guitart X, Karcz-Kubicha M, Solinas M, Justinova Z, Barodia SK, et al. Psychostimulant pharmacological profile of paraxanthine, the main metabolite of caffeine in humans. *Neuropharmacology*. 2013 Apr;67C:476–84.
11. García-Blanco T, Dávalos A, Visioli F. Tea, cocoa, coffee, and affective disorders: vicious or virtuous cycle? *Journal of Affective Disorders*. 2017 Dec 15;224:61–8.
12. Lees HJ, Swann JR, Wilson ID, Nicholson JK, Holmes E. Hippurate: The Natural History of a Mammalian-Microbial Cometabolite. *J Proteome Res*. 2013 Apr 5;12(4):1527–46.
13. van der Spek A, Stewart ID, Kühnel B, Pietzner M, Alshehri T, Gauß F, et al. Circulating metabolites modulated by diet are associated with depression. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul 26;1–14.