

Mme Sophie Leclercq<sup>\*\*\*</sup>, Mme Camille Amadiou<sup>\*\*</sup>, Pr Peter Stärkel<sup>\*\*\*</sup>, Pr Nathalie Delzenne<sup>\*\*</sup>, Pr Philippe de Timary<sup>\*\*\*\*</sup>

\* Institute of neuroscience, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Woluwe-Saint-Lambert

\*\* Metabolism and nutrition research group, Louvain drug research institute, Université catholique de Louvain, Woluwe-Saint-Lambert, Belgique

\*\*\* Service d'hépatogastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Woluwe-Saint-Lambert, Belgique

\*\*\*\* Département de psychiatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Woluwe-Saint-Lambert, Belgique

Correspondance : Philippe de Timary. Courriel : philippe.detimary@uclouvain.be

Reçu mai 2019, accepté mai 2019

# Rôle du microbiote intestinal dans la problématique alcoolique

## Résumé

L'addiction à l'alcool est une maladie multifactorielle complexe, impliquant des facteurs sociaux, psychologiques et biologiques. La prise en charge des patients alcoolodépendants est difficile et les traitements médicamenteux actuels ont une efficacité limitée dans le maintien de l'abstinence à long terme. De nouvelles pistes thérapeutiques sont donc attendues en alcoologie. Récemment, le microbiote intestinal, un écosystème constitué de milliards de micro-organismes vivant dans notre intestin, a été reconnu comme un acteur-clé de la santé humaine. Il est connu pour réguler notre métabolisme, notre système immunitaire, mais également notre système nerveux, et donc notre comportement et notre humeur. Nos études récentes ont montré que la consommation abusive d'alcool entraînait des modifications importantes de la composition et de la fonction du microbiote intestinal. Nous avons également montré que ces altérations microbiennes étaient associées à la sévérité des symptômes de dépression, d'anxiété et d'appétence à l'alcool, suggérant ainsi l'existence d'un dialogue entre l'intestin et le cerveau. Ces résultats encouragent la recherche de nouvelles pistes thérapeutiques et/ou préventives, ciblant le microbiote intestinal, dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

## Mots-clés

Microbiote intestinal – Perméabilité intestinale – Métabolite – Inflammation – Trouble psychologique.

Le trouble lié à l'usage d'alcool se développe dans des populations sensibles par l'interaction de processus biologiques, psychologiques et sociaux, menant dans le monde, et particulièrement en Europe, à une réelle problématique de santé publique. Les interventions

## Summary

### Role of the gut microbiota in alcohol use disorder

Alcohol use disorder is a chronic relapsing disease involving social, psychological and biological factors. Current pharmacological treatments targeting brain neurotransmitters have shown a small therapeutic effect size regarding the maintenance of abstinence in the long-term. Therefore, new therapeutic alternatives are definitely needed. Recently, the gut microbiota, which is a huge and dynamic ecosystem made up of billions of microorganisms living in our intestine, has been considered a key factor contributing to human health and disease. The gut microbiota is known to regulate the metabolism, the immune system and the nervous system with consequences for brain functions and behavior. Our recent studies have shown that chronic alcohol abuse induced alterations of the gut microbiota composition and function. We found that microbial changes were associated with the severity of depression, anxiety and alcohol craving suggesting a communication between the gut and the brain. These results support the development of new therapeutic and/or preventive treatments, targeting the gut microbiota, in the management of alcohol use disorder.

## Key words

Gut microbiota – Intestinal permeability – Metabolite – Inflammation – Psychological symptom.

ayant pour but de soigner le trouble lié à l'usage d'alcool répondent à la complexité de la problématique et combinent fréquemment des approches ciblant ces dimensions sociales, psychologiques et biologiques. Dans le but de répondre à la complexité de la problématique,

nous avons ouvert dans notre hôpital universitaire, les Cliniques Saint-Luc à Bruxelles, une unité pluridisciplinaire d'alcoologie, cogérée par les services de psychiatrie et d'hépatologie, qui accueille les patients, avec une attention égale portée sur les dimensions somatiques et psychosociales des situations des patients. Dès sa création, cette équipe clinique a développé des travaux de recherche qui analysent les relations entre processus biologiques et psychiques. Notre inscription au cœur des laboratoires et instituts de la Faculté de médecine et nos interactions étroites avec l'Institut de psychologie ont constamment nourri nos réflexions de recherche pour ce domaine frontière que constitue l'alcoologie.

Depuis de nombreuses années, des études dans le domaine des neurosciences s'intéressent aux effets de l'alcool sur le cerveau, et plus particulièrement aux mécanismes neuronaux qui permettraient d'expliquer la transition entre la consommation d'alcool contrôlée et la dépendance (1). Les neurotransmetteurs, tels que la dopamine, la sérotonine, le GABA, le glutamate et les peptides opioïdes endogènes, participent activement aux phénomènes de renforcements positif et négatif qui poussent l'individu à consommer toujours plus d'alcool, soit pour obtenir une sensation de plaisir et de récompense, soit pour éviter les symptômes de sevrage tels que les tremblements, les palpitations, les sueurs excessives, les nausées et l'anxiété. Dès lors, des molécules pharmacologiques ciblant ces neurotransmetteurs cérébraux ont été développées pour aider les patients à réduire leur consommation d'alcool, mais les essais cliniques rapportent des effets thérapeutiques modestes de ces médicaments (2).

Notre équipe de recherche s'est intéressée au cours de ces dernières années au rôle des organes périphériques dans la pathologie alcoolique, et plus particulièrement à l'intestin et aux milliards de bactéries qui le colonisent, ainsi qu'au dialogue qu'ils entretiennent avec le foie et le cerveau.

## **L'axe intestin-foie-cerveau**

---

Le tube digestif renferme plus de cent mille milliards ( $10^{14}$ ) de cellules bactériennes qui jouent un rôle primordial pour le bon fonctionnement de notre système immunitaire, des réactions métaboliques et de notre système nerveux (3). Cet écosystème bactérien, ci-après appelé "microbiote intestinal", évolue au cours de la

vie et est influencé par des facteurs génétiques, mais également par un grand nombre de facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le style de vie, le stress, la prise de médicaments dont les antibiotiques. Dès la naissance, le mode d'accouchement (par voie basse ou par césarienne) influence déjà la composition microbienne du bébé, ce qui aura un impact sur sa réponse immunitaire et métabolique (4).

L'hôte et son microbiote produisent une grande quantité de petites molécules lors de la métabolisation de substances provenant de l'alimentation ou de xénobiotiques. En effet, les bactéries sont capables de produire des métabolites dans la lumière du tube digestif, qui sont ensuite absorbées par la paroi intestinale pour rejoindre la circulation sanguine avant d'être métabolisées par le foie et donner naissance à des "co-métabolites". Ces métabolites et co-métabolites sont des médiateurs-clés dans le dialogue entre l'intestin, le foie et le cerveau. Il est donc facile d'imaginer qu'une perturbation du microbiote intestinal (appelée également dysbiose intestinale), engendra des changements de (co-)métabolites et aura des répercussions métaboliques, immunitaires et éventuellement comportementales.

## **Et si les bactéries intestinales influençaient notre humeur et le fonctionnement du cerveau ?**

---

Il est aujourd'hui bien accepté que l'intestin et le cerveau communiquent de manière constante grâce à des stimuli neuraux, immunitaires et endocriniens (5) (figure 1). La communication est dite bidirectionnelle, car les bactéries intestinales influencent le cerveau, mais les processus cérébraux (comme le stress) influencent également la santé intestinale. Des études très originales ont prouvé l'effet du microbiote intestinal sur le cerveau grâce à l'utilisation de souris axéniques (*germ-free* en anglais), c'est-à-dire des souris "stériles", ne possédant pas le moindre micro-organisme dans le corps. L'absence complète de bactéries était associée à une modification du comportement d'anxiété, de sociabilité et à un déficit de mémoire (6-8). Les souris axéniques présentaient également des modifications de certaines fonctions cérébrales liées aux neurotransmetteurs, à la myélinisation et à la neuro-inflammation (9). Le volume de certaines structures cérébrales telles que l'hippocampe était aussi modifié chez les souris *germ-free*. Étant donné que ce modèle de souris stériles n'a

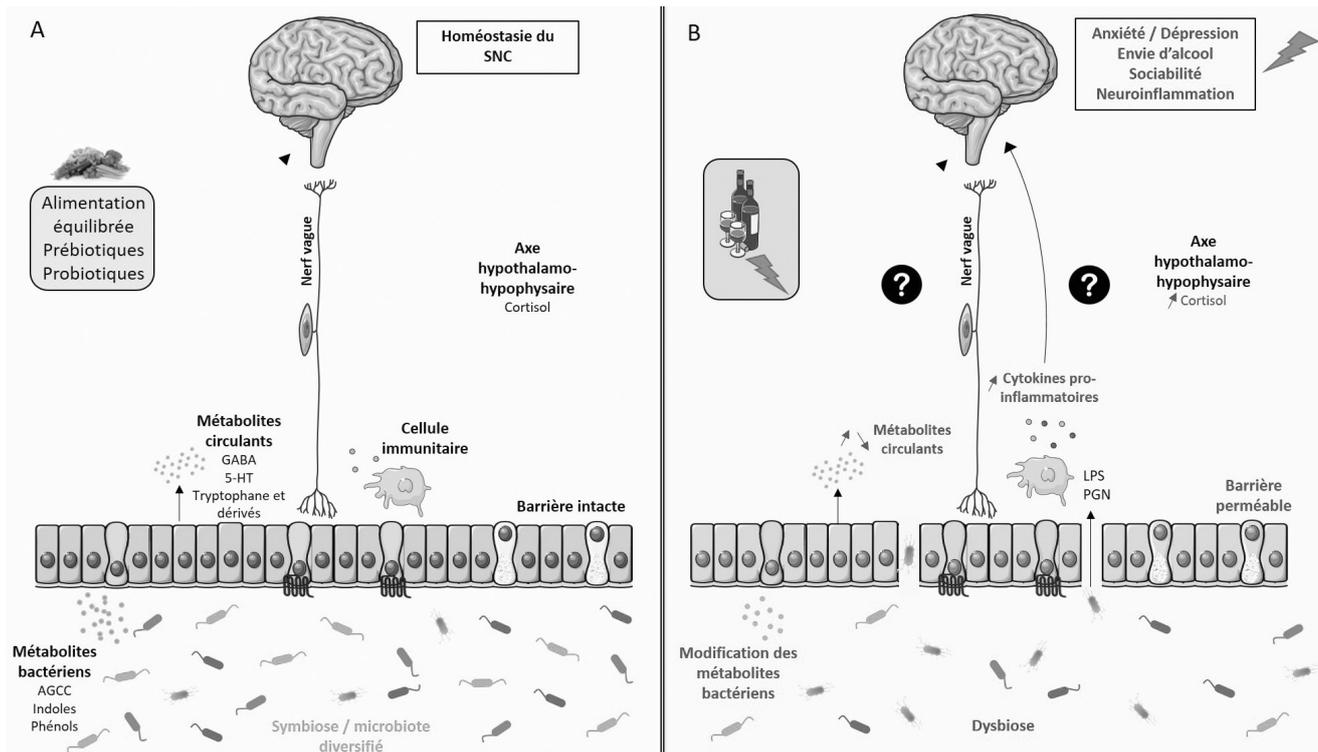


Figure 1. – Voies de communication potentielles entre l'intestin et le cerveau.

A. Les voies de communication entre l'intestin et le cerveau comprennent des signalisations immunitaires, neurales et métaboliques.

B. La consommation chronique et abusive d'alcool entraîne des altérations de la composition microbienne, des changements de métabolites bactériens, et une élévation de la perméabilité intestinale, ce qui favorise le passage de composés bactériens (LPS, PGN) dans la circulation sanguine, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ceci pourrait contribuer aux modifications comportementales (anxiété, dépression, envie d'alcool) observées chez les patients alcoolodépendants.

AGCC : acide gras à courte chaîne, GABA : acide gamma-aminobutyrique, LPS : lipopolysaccharides, PGN : peptidoglycane, SNC : système nerveux central.

que très peu de relevance clinique, d'autres chercheurs ont tenté d'altérer le microbiote intestinal par d'autres moyens, comme, par exemple, en administrant des antibiotiques, ce qui a induit des anomalies comportementales et cérébrales chez les rongeurs (10). Plus particulièrement, l'administration d'antibiotiques à des souris lors des premières semaines de vie les rendait moins sociables et plus agressives à l'âge adulte (11).

À l'inverse, il est possible d'obtenir des effets bénéfiques sur le cerveau et le comportement en améliorant la composition du microbiote intestinal via l'ingestion de bactéries "probiotiques", ou via l'administration de fibres alimentaires aux propriétés "prébiotiques". Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui exercent des effets bénéfiques pour la santé, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante (12). Des chercheurs canadiens ont montré que l'administration de

*Lactobacillus rhamnosus* JB-1 à des souris exerçait des effets antidépresseurs et anxiolytiques et modifiait les concentrations cérébrales de GABA et glutamate (13, 14). Ces effets psychoactifs semblaient être dépendants du nerf vague, car la bactérie *L. rhamnosus* JB-1 n'exerçait plus aucun bénéfice chez les souris vagotomisées. Aussi, dans un modèle de séparation maternelle chez les rats, l'administration de la bactérie probiotique *Bifidobacterium infantis* a diminué les symptômes de dépression (15).

Les prébiotiques quant à eux sont des substrats qui proviennent de l'alimentation (bien souvent des carbohydrates), qui ne sont pas digérés par nos propres enzymes humaines, mais qui sont sélectivement fermentés par certaines bactéries intestinales, et qui induisent un bénéfice pour la santé de l'hôte (16). Cette fermentation permet la production de métabolites,

comme les acides gras à courte chaîne dont l'acétate, le propionate et le butyrate. Ces métabolites favorisent la croissance des bactéries bénéfiques telles que les Bifidobactéries ou les Lactobacilles. Les acides gras à courte chaîne sont également bénéfiques pour limiter la croissance des bactéries pathogènes, et servent de substrat énergétique aux cellules épithéliales du colon pour renforcer la fonction barrière de l'intestin (17). L'exposition des rongeurs à des fibres prébiotiques de type fructo-oligosaccharides et galacto-oligosaccharides a modifié l'expression des récepteurs au glutamate dans l'hippocampe et le cortex frontal (18), et réduit l'anxiété associée à l'injection de composés pro-inflammatoires (19).

La plupart des études montrant l'impact d'une modulation du microbiote intestinal sur le cerveau ont été réalisées chez la souris ou le rat, et peu de preuves existent à l'heure actuelle chez l'homme. Toutefois, une étude assez convaincante publiée en 2013 et réalisée chez des volontaires sains a montré, par imagerie par résonance magnétique, que la consommation d'une boisson enrichie en bactéries probiotiques durant quatre semaines modifiait l'activité des zones cérébrales impliquées dans les processus émotionnels et la douleur (20). Une autre étude récente a montré qu'une supplémentation quotidienne en Bifidobactéries pendant six semaines a permis de réduire les symptômes de dépression chez des patients atteints du syndrome du colon irritable (21). D'autre part, l'ingestion de fibres pendant trois semaines a diminué le taux de cortisol salivaire (un marqueur de stress) et modifié les capacités attentionnelles chez des volontaires de sains (22).

En plus d'un effet avéré du nerf vague sur les communications intestin-cerveau, les bactéries peuvent également influencer l'activité cérébrale via d'autres mécanismes impliquant la sécrétion de neurotransmetteurs (GABA, sérotonine, dopamine) et la production de métabolites (comme, par exemple, les acides gras à courte chaîne cités plus haut). L'injection concomitante de l'antidépresseur fluoxétine et de butyrate à des rats a montré une diminution des symptômes dépressifs plus importante que chez les rats ayant reçu la fluoxétine seule (23). Le butyrate est un inhibiteur d'histone dés-acétylase impliqué dans les régulations épigénétiques, ce qui pourrait expliquer son effet antidépresseur. De plus, une étude réalisée chez les rats a montré que ce métabolite bactérien pouvait également diminuer la consommation d'alcool (24). Finalement, le microbiote intestinal peut moduler la perméabilité intestinale et

réguler le passage d'endotoxines bactériennes (lipopolysaccharides). Cette translocation bactérienne, de la lumière intestinale vers la circulation sanguine, est associée à une activation du système immunitaire, une sécrétion de cytokines inflammatoires en périphérie qui peuvent par la suite atteindre le système nerveux central pour induire un comportement de dépression et des troubles cognitifs (25).

## Le microbiote intestinal pourrait-il influencer le développement de la dépendance à l'alcool ?

Des études réalisées à l'Université catholique de Louvain et aux Cliniques universitaires Saint-Luc ont mis en évidence l'existence d'un lien entre la dysbiose intestinale et la sévérité de la dépendance alcoolique (26-28) (figure 1). Des patients alcooliques hospitalisés pour un programme de sevrage de trois semaines ont été évalués sur les plans biologique et psychologique, en début et en fin de sevrage d'alcool. La mesure de la perméabilité de l'intestin nous a permis de classer les patients en deux catégories : ceux présentant une augmentation de la perméabilité de l'intestin, et ceux présentant une perméabilité intestinale normale, c'est-à-dire similaire à celle de sujets sains. Ces deux groupes présentaient une consommation d'alcool égale. Tous les patients ayant une barrière intestinale altérée présentaient également une dysbiose intestinale caractérisée par des changements microbiens et de métabolites bactériens.

Par exemple, une diminution drastique de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*, une bactérie connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, et des Bifidobactéries jouant un rôle-clé dans le renforcement de la fonction barrière de l'intestin, a été observée chez les patients avec haute perméabilité intestinale. De plus, ces patients présentaient des modifications de métabolites bactériens dérivés d'acides aminés tels que les phénols et les composés indoliques connus pour influencer la fonction barrière de l'intestin. Sur le plan psychologique, les patients atteints d'une dysbiose intestinale présentaient des scores plus sévères de dépression, d'anxiété et d'envie d'alcool comparés au groupe de patients n'ayant pas d'altérations intestinales, et cela particulièrement à la fin du sevrage d'alcool. Ces résultats nous ont permis de suggérer un lien important entre l'intestin et le cerveau dans la dépendance à l'alcool et nous amènent à penser que les altérations du microbiote intestinal pourraient

être associées à un risque plus élevé de rechute après un sevrage d'alcool.

## Rôle causal du microbiote intestinal dans la maladie alcoolique du foie

Alors que de nombreuses études ont montré l'existence d'une dysbiose dans les désordres psychiatriques tels que l'autisme, la dépression, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et l'addiction à l'alcool, très peu d'études ont réussi à démontrer un rôle causal du microbiote intestinal dans l'apparition des symptômes psychiatriques. Une approche tout à fait originale consiste à transplanter les selles d'un individu malade à des souris et d'évaluer l'apparition de la maladie chez ces souris dites "humanisées". À titre d'exemple, la transplantation fécale de sujets obèses à des souris a induit, chez les rongeurs, une augmentation de la prise de poids et de masse grasse (29). Des signes de dépression sont apparus chez les souris trois semaines après avoir été inoculées avec le microbiote intestinal de sujets dépressifs (30).

Concernant l'alcoolodépendance, une première étape a été franchie par des chercheurs français qui ont montré qu'une exposition à l'alcool associée à un microbiote dysbiotique contribuait significativement au développement des altérations hépatiques liées à l'abus d'alcool (31). Ces chercheurs ont montré que la transplantation de matières fécales de patients atteints d'une hépatite alcoolique sévère à des souris axéniques rendait l'intestin de ces souris plus perméable, augmentait la translocation bactérienne et augmentait l'inflammation et les lésions hépatiques. Les changements microbiens observés chez les patients ayant une hépatite alcoolique, comparés à des patients alcooliques n'ayant pas d'atteinte hépatique, concernaient principalement les bactéries des genres *Akkermansia* et *Faecalibacterium*. Cependant, il est impossible de savoir dans cette étude si les altérations intestinales et hépatiques observées chez les souris humanisées étaient induites par les bactéries ou par les métabolites produites par les bactéries. La prochaine étape serait de transplanter un microbiote de patient alcoolique dans un groupe de souris et d'y tester le comportement de dépression, d'anxiété, et d'évaluer l'effet de ce microbiote dysbiotique sur les neurotransmetteurs impliqués dans l'addiction. Cette expérience est actuellement en cours dans notre laboratoire de recherche.

## Modulation du microbiote intestinal via l'alimentation

Les avancées dans la recherche fondamentale sont toujours plus rapides que la mise en application des découvertes en clinique, et l'utilisation de la transplantation fécale en psychiatrie n'est pas encore à l'ordre du jour. Toutefois, étant donné le rôle-clé des bactéries intestinales et leur dialogue avec le foie et le cerveau, aborder la question de la modulation du microbiote chez les patients alcooliques en vue de rétablir un équilibre hépatique et cérébral est donc d'un intérêt majeur. L'alimentation est un facteur primordial qui détermine la composition microbienne, et nous savons que les habitudes alimentaires des patients alcooliques sont largement perturbées par l'ingestion massive d'éthanol qui, en plus d'être un agent pharmacologique, est un nutriment hautement énergétique (7 kcal/g). Nos études précédentes (32) ont montré que, chez les patients alcoolodépendants, l'alcool peut représenter plus de 50 % de l'apport calorique total, ce qui s'accompagne d'une diminution significative des apports en protéines, lipides et glucides dont les fibres alimentaires. Ceci explique également pourquoi l'alcoolisme est une cause fréquente de dénutrition dans les pays industrialisés. Le rétablissement de l'équilibre nutritionnel, qui va de pair avec une amélioration de la composition microbienne, est donc indispensable dans la prise en charge du patient alcoolique.

De plus, quelques exemples issus de la littérature scientifique nous montrent que les suppléments en probiotiques et prébiotiques modulent favorablement les liens entre bactéries intestinales, foie et cerveau. En effet, une étude russe a montré que l'administration de probiotiques de type *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* à des patients alcooliques en cours de sevrage permettait d'améliorer les paramètres hépatiques de manière plus importante que l'abstinence seule (33). L'administration de probiotiques VSL#3® (un mélange de huit souches bactériennes) à des patients cirrhotiques a permis de réduire leurs taux plasmatiques de cytokines inflammatoires (34). À l'heure actuelle, l'utilisation des fibres prébiotiques pour moduler l'axe intestin-foie et l'axe intestin-cerveau dans le cadre de la consommation abusive d'alcool n'a été investiguée que chez l'animal (35). Chez des rats soumis à une exposition chronique d'alcool, les fibres ont permis de réduire la perméabilité intestinale et les altérations hépatiques induites par l'alcool (36). Dans ce contexte, nous réalisons actuel-

lement, aux Cliniques universitaires Saint-Luc, une étude clinique, randomisée, contrôlée par un placebo et en double aveugle, afin d'évaluer l'effet d'une supplémentation en fibres prébiotiques sur la composition et la fonction du microbiote intestinal, sur la diminution de l'inflammation systémique et sur l'amélioration des symptômes psychologiques des patients alcoolodépendants en cours de sevrage.

## Conclusion

---

L'origine de la dépendance à l'alcool est à l'heure actuelle mal connue et la prise en charge de cette maladie chronique, caractérisée par des rechutes multiples, représente un coût sociétal important. Les médicaments ciblant les neurotransmetteurs cérébraux impliqués dans le développement de la dépendance ont une efficacité limitée dans la réduction de la consommation ou le maintien de l'abstinence à long terme. De nouvelles pistes thérapeutiques sont donc attendues en alcoologie. Étant donné la capacité des bactéries intestinales à influencer à distance le fonctionnement des organes tels que le foie et le cerveau, via la production de métabolites neuroactifs tels que le butyrate, le microbiote intestinal est aujourd'hui considéré comme une cible potentielle d'une intervention préventive ou thérapeutique dans la dépendance alcoolique. Les récentes recherches expérimentales et cliniques nous amènent à suggérer que la modulation du microbiote intestinal, ou des voies métaboliques et inflammatoires dans lesquelles il est impliqué, améliorera la prise en charge du patient alcoolique tant sur le plan hépatique que sur le plan psychologique. ■

**Liens d'intérêt.** – Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt.

S. Leclercq, C. Amadiou, P. Stärkel, N. Delzenne, P. de Timary  
Rôle du microbiote intestinal dans la problématique alcoolique  
*Alcoologie et Addictologie*. 2019 ; 41 (2) : 84-90

## Références bibliographiques

- 1 - Gilpin NW, Koob GF. Neurobiology of alcohol dependence. *Alcohol Res Health*. 2008 ; 31 (3) : 185-95.
- 2 - Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol*. 2008 ; 75 (1) : 34-56.
- 3 - Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012 ; 336 : 1262-7.
- 4 - Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013 ; 21 (4) : 167-73.
- 5 - Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012 ; 13 (10) : 701-12.
- 6 - Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2011 ; 23 (3) : 255-64, e119.
- 7 - Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*. 2014 ; 19 (2) : 146-8.
- 8 - Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, Cho JH, Whary MT, Philpott DJ, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*. 2011 ; 60 (3) : 307-17.
- 9 - Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 ; 1420 (1) : 5-25.
- 10 - Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011 ; 141 (2) : 599-609.e3.
- 11 - Leclercq S, Mian FM, Stanisz AM, Bindels LB, Cambier E, Ben-Amram H, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nat Commun*. 2017 ; 8 : 15062.
- 12 - Food and Agricultural Organization of the United Nations, World Health Organization. Probiotics in food: health and nutrition properties and guidelines for evaluation. Rome : FAO ; 2006. Available from : <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>.
- 13 - Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, 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 USA*. 2011 ; 108 (38) : 16050-5.
- 14 - Janik R, Thomason LAM, Stanisz AM, Forsythe P, Bienenstock J, Stanisz GJ. Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *NeuroImage*. 2016 ; 125 : 988-95.
- 15 - Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010 ; 170 (4) : 1179-88.
- 16 - Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, 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 (8) : 491-502.
- 17 - Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 ; 7(11) : 639-46.
- 18 - Savignac HM, Corona G, Mills H, Chen L, Spencer JPE, Tzortzis G, et al. Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-D-aspartate receptor subunits and D-serine. *Neurochem Int*. 2013 ; 63 (8) : 756-64.
- 19 - Savignac HM, Couch Y, Stratford M, Bannerman DM, Tzortzis G, Anthony DC, et al. Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS)-induced anxiety and cortical 5-HT2A receptor and IL1- $\beta$  levels in male mice. *Brain Behav Immun*. 2016 ; 52 : 120.
- 20 - Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013 ; 144 (7) : 1394-401, 1401-4.
- 21 - Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable Bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017 ; 153 (2) : 448-59.e8.
- 22 - Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PWJ. Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology Berl*. 2015 ; 232 (10) : 1793-801.
- 23 - Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*. 2007 ; 62 (1) : 55-64.
- 24 - Simon O'Brien E, Alaux-Cantin S, Warnault V, Buttolo R, Naasila M, Vilpoux C. The histone deacetylase inhibitor sodium butyrate decreases excessive ethanol intake in dependent animals. *Addict Biol*. 2015 ; 20 (4) : 676-89.
- 25 - Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007 ; 21 : 153-60.
- 26 - 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 USA*. 2014 ; 111 (42) : E4485-93.
- 27 - 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 (9) : 725-33.
- 28 - Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM, Stärkel P, Jamar F, Mikolajczak M, et al. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun*. 2012 ; 26 (6) : 911-8.
- 29 - Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013 ; 341 (6150) : 1241214.
- 30 - Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016 ; 21 (6) : 786-96.
- 31 - Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Boschat L, Bruneau A, Ferrere G, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*. 2016 ; 65 (5) : 830-9.
- 32 - de Timary P, Cani PD, Duchemin J, Neyrinck AM, Gihousse D, Laterre PF, et al. The loss of metabolic control on alcohol drinking in heavy drinking alcohol-dependent subjects. *PLoS One*. 2012 ; 7 (7) : e38682.
- 33 - Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, Shidakova NA, Lebedeva OV, Sidorov PI, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*. 2008 ; 42 : 675-82.
- 34 - Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005 ; 39 (6) : 540-3.
- 35 - Leclercq S, Stärkel P, Delzenne NM, de Timary P. The gut microbiota: a new target in the management of alcohol dependence? *Alcohol*. 2019 ; 74 : 105-11.
- 36 - Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Yong S, Banan A, Jakate S, et al. Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 ; 299 (2) : 442-8.