Liens entre microbiote et addictions

Etat des lieux des connaissances et perspectives thérapeutiques

Aurélie ETIENNE
DU d'addictologie Océan Indien | Année 2022

Table des matières

Introduction 3
Microbiote intestinal 3
Système nerveux entérique 5
Un axe intestin – cerveau reconnu 5
Objectifs 6
Liens addictions - microbiote 6
Perspectives thérapeutiques 6
Méthode 7
Revue de la littérature 7
Etapes 7
Biais 7
Sources de données 8
Résultats 9
Sources de données 9
Liens microbiote - addictions 10
Alcool 12
Tabac 18
Cannabis 20
Cocaïne 21
Opiacés 23
Méthamphétamines 24
Perspectives thérapeutiques 25
Discussion 28
Conclusion 30
Remerciements 31
Références 32

Introduction

Un microbiote est l'ensemble des micro-organismes qui vivent dans un environnement spécifique. Ces micro-organismes peuvent être des bactéries, des virus, des parasites et des champignons commensaux, c'est-à-dire non pathogènes.
L'organisme humain compte plusieurs microbiotes : cutané, oral (nez, bouche, pharynx), vaginal, pulmonaire, intestinal – le plus important et le plus fréquemment étudié (1).

Le terme microbiome se rapporte au génome du microbiote ; le nombre de gènes est estimé comme 150 fois plus important que celui du génome humain (2).

Microbiote intestinal

Chez l'Homme, le microbiote intestinal est le plus « peuplé », abritant 10^{12} à 10^{14} micro-organismes (bactéries, virus, parasites, levures, champignons), soit au moins l'équivalent du nombre de cellules constituant le corps humain ; et un millier d'espèces différentes, dont une large majorité de bactéries (les bactéries des genres *Bacteroidetes* et *Firmicutes* comptant pour 80% du microbiote humain).
Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon, réparti entre la lumière du tube digestif et le mucus intestinal qui recouvre sa paroi intérieure. Du fait de l'acidité gastrique, l'estomac héberge beaucoup moins de bactéries commensales.
Le microbiote intestinal est unique à chacun, évolue au cours de la vie, et est déterminé par un grand nombre de facteurs : génétiques, environnementaux (alimentation – rôle des pesticides et additifs alimentaires, habitudes de vie, stress, prise d'antibiotiques, niveau d'hygiène, …), fluctuation des hormones sexuelles (testostérone et estrogènes), apparition de certaines maladies.
Il existerait cependant un socle commun de 15 à 20 espèces de bactéries présentes chez tous les êtres humains, en charge des fonctions essentielles du microbiote (1).

La connaissance du microbiote intestinal s'est améliorée ces dernières années grâce à la mise au point de techniques de séquençage haut débit, notamment de l'ADN bactérien (métagénomique ciblé sur l'ARN 16S), et à l'évolution de la bio-informatique (1–4).
Ainsi la métagénomique, qui consiste en le séquençage et l'analyse de l'ADN de plusieurs individus d'espèces différentes dans un milieu donné (à la différence de la génomique qui permet le séquençage d'un unique génome), permet l'étude du microbiome, et la connaissance de la composition globale d'un microbiote.
Les résultats issus de ces techniques permettent de décrire quelles espèces sont présentes, leur abondance et leur diversité. La diversité du microbiote est mesurée par différents indicateurs dont l'indice de Shannon ou entropie de Shannon. (3)

L'analyse du génome est souvent combinée aux analyses métabolomique (analyse des métabolites produits par le microbiote) et lipidomique qui permettent d'identifier les substances produites le microbiote. En effet, ces substances peuvent avoir un rôle de vecteurs des effets du microbiote sur l'hôte (1,3).

Les études se développent pour décrire également le virome (ensemble des virus du microbiote qui peuvent modifier les populations bactériennes) ; ainsi que le microbiote fongique (levures et champignons). Aussi, si les interactions du microbiote bactérien avec l'organisme sont de mieux en mieux comprises, les interactions des micro-organismes entre eux, et leur incidence sur l'hôte, sont moins connues. L'étude des interactions entre les différents microbiotes de l'organisme pourrait également apporter des informations précieuses sur la façon dont ils se constituent ou évoluent (1,3).

La relation entre l'hôte et son microbiote est qualifiée de symbiotique : l'hôte alimente le microbiote, et inversement, le microbiote fournit des molécules essentielles à l'hôte.
Au contraire, la dysbiose est l'altération quantitative et/ou qualitative du microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal assure différents rôles au niveau digestif (1,2)

- Rôle direct dans la digestion, notamment grâce aux fibres alimentaires ;
- Rôle sur le fonctionnement global du tube digestif, dont sa motricité ;
- Lutte contre la colonisation du tube digestif par des espèces pathogènes (rôle de *Escherichia coli* - phénomène de compétition et production de substances bactéricides) ;
- Rôle dans le fonctionnement du système immunitaire intestinal ;
- Inflammation : physiologique (permettant l'activation immunitaire) ou déclenchée par la présence d'espèces pathogènes.

Les lipopolysaccharides (LPS) présents à la surface de certaines bactéries (Gram négatif) sont des antigènes provoquant une réaction immunitaire qui conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages de l'intestin. Une inflammation locale est déclenchée et la perméabilité de la paroi intestinale augmente. Les LPS peuvent alors traverser cette dernière, passer dans la circulation sanguine, et provoquer un phénomène inflammatoire dans d'autres tissus cibles.
Il existe normalement un équilibre entre la qualité du microbiote, l'efficacité du système immunitaire et l'intégrité de la barrière intestinale.

Le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière en interaction avec les autres organes. Plusieurs études illustrent la façon dont une dysbiose peut être impliquée dans différentes pathologies (1) :

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont liées à l'activation inappropriée du système immunitaire dans l'intestin. Des dysbioses associées aux MICI ont été décrites (notamment, augmentation de bactéries pro-inflammatoires), et sont à la fois une cause et une conséquence de la maladie : la dysbiose apparait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, et jouerait un rôle dans le démarrage, le maintien ou la sévérité de l'inflammation.
- La genèse des maladies cardio- et cérébrovasculaires et métaboliques (athérosclérose, hypertension, AVC, diabète, obésité, stéatose hépatique non alcoolique) serait également liée au microbiote intestinal (5).
- Le microbiote pourrait agir sur certains mécanismes de la cancérogénèse et interagir avec certains traitements anticancéreux.
- L'influence du microbiote intestinal sur le système nerveux central est précisée ci-dessous.

De multiples perspectives thérapeutiques découlent des connaissances récemment acquises (1,6). Ainsi est étudiée l'utilisation à visée thérapeutique de prébiotques (éléments qui favorisent la croissance des bactéries et leur permettent d'assurer plus efficacement leurs fonctions) ; probiotiques (micro-organismes vivants - bactéries et/ou levures) ; postbiotiques (apport directement à l'organisme des métabolites bénéfiques, habituellement produits par les micro-organismes intestinaux) ; symbiotiques (allie des probiotiques et des prébiotiques).
A l'avenir, ces traitements pourraient être adaptés aux spécificités individuelles du patient ; et éventuellement utilisés en prévention de la survenue de certaines maladies.

Système nerveux entérique

Le système nerveux entérique se compose de 200 millions de neurones. Sa fonction principale est d'assurer la motricité intestinale. Mais il est également en interaction permanente avec le système nerveux central (SNC) *via* les voies sympathiques et parasympathiques, et indirectement lié au microbiote intestinal : il fait ainsi partie intégrante de l'axe intestin - cerveau (7,8).

Un axe intestin – cerveau reconnu

Différents mécanismes sont impliqués dans la communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le cerveau (1,8–10) et impliquent les métabolites produits par les bactéries (11).
Ces métabolites peuvent diffuser depuis la lumière intestinale à travers la paroi intestinale, et passer ensuite dans la circulation sanguine avant d'être métabolisés par le foie et donner naissance à des «co-métabolites».
Ces composés (métabolites, co-métabolites) sont des médiateurs dans le dialogue entre l'intestin, le foie et le cerveau

- Soit directement par voie circulatoire ; une fois parvenus au niveau du cerveau, ils peuvent s'avérer délétères pour certaines fonctions nerveuses, tels quels ou après métabolisation ;
- Soit *via* le système nerveux entérique (SNE) : ils peuvent directement moduler le SNE, ce qui impactera le fonctionnement de l'intestin ; mais ils peuvent aussi influencer le nerf vague, entraînant alors une modulation du fonctionnement cérébral.
- Soit *via* l'inflammation et le système immunitaire : la libération de cytokines pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse intestinale associée à une altération de la barrière intestinale peut entraîner des modifications comportementales *via* une action sur le système nerveux central (SNC).
- Soit *via* la modulation de certaines fonctions endocrines ; les bactéries ont en effet la capacité à influencer la production de neuropeptides par les cellules entéroendocrines localisées dans la paroi, et qui sont en lien avec le cerveau. Cela peut par exemple avoir un effet sur l'axe du stress (hypothalamus, hypophyse, glande surrénale).

En plus de la production de neurotransmetteurs (comme la sérotonine, produite à 90% dans l'intestin), le microbiote intestinal et ses métabolites peuvent influencer le métabolisme central des composés neuroactifs de l'hôte, comme la dopamine, la norépinephrine, et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (11).

Enfin, des acides gras à chaines courtes produits par le microbiote, tel que le propionate, peuvent avoir une action sur le cerveau après avoir traversé les barrières intestinale et hémato-encéphalique (12)
Ces différents mécanismes d'action et rôles du microbiote soutiennent l'idée que la dysbiose intestinale observée dans des troubles du neurodéveloppement (troubles du spectre autistique (TSA)) ou des maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, sclérose en plaques) peuvent contribuer aux troubles digestifs dont sont atteints les patients, mais aussi aux symptômes neurologiques (10,13). Outre ces maladies, la microbiote a montré un rôle également dans l'anxiété, la dépression (14), la schizophrénie, les troubles bipolaires (15).

L'hypothèse de plusieurs équipes de recherche est que la dysbiose pourrait jouer un rôle dans le développement de l'addiction (16).

Objectifs

Liens addictions - microbiote

Un premier objectif de ce mémoire est de synthétiser les résultats d'études, chez l'Homme ou chez l'animal (souris, rongeurs), analysant les liens entre addictions et microbiote, globalement et par type de consommation et/ou d'addiction (consommation d'alcool, tabac, cannabis, cocaïne, opiacés, metamphétamines).

Perspectives thérapeutiques

Un second objectif du mémoire est de présenter les principales perspectives thérapeutiques, en cours d'étude ou ayant fait leurs preuves le cas échéant. En effet, d'un point de vue théorique, plusieurs interventions, notamment ayant une action sur la composition du microbiote intestinal, pourraient être intégrées aux stratégies actuelles de prise en soins des addictions (16).

Méthode

Revue de la littérature

La revue de la littérature systématique est une méthode de synthèse des connaissances sur un sujet rigoureuse, structurée et reproductible. Elle vise à vérifier si la littérature scientifique réunit des preuves solides pour répondre à une question de recherche. Pour se faire, tout document, publié ou non, est recherché, et différentes méthodologies sont adoptées pour éviter les biais. Une équipe de recherche est nécessaire pour mener à bien la démarche.

Ici la revue de la littérature ne peut pas être systématique étant donnés les moyens et le temps imparti. Elle est la plus complète possible mais non exhaustive.

Etapes

Comme précisé dans les objectifs, il s'agissait de rechercher (i) les liens entre addictions (avec ou sans substances) ou consommations de produits et microbiote quel qu'il soit, chez l'Homme ou chez l'animal ; (ii) ainsi que des essais cliniques évaluant l'efficacité d'interventions sur le microbiote dans la prise en charge des addictions et de leurs complications.
Les articles publiés après 2015 ont été pris en compte.
Il n'y a pas eu de restriction concernant le lieu de l'intervention.

Les étapes de la méthode PRISMA ont été suivies autant que possible (repérage des études selon une méthode transparente et reproductible ; critères d'inclusion et d'exclusion) (17).

Biais

Un certain nombre de biais sont à prévoir dans toute revue de la littérature (18) :

TYPE DE BIAIS DE DIVULGATION	DÉFINITION
Biais de publication (Publication bias)	Publication ou non-publication de résultats de recherche selon la nature des résultats et le fait qu'ils soient positifs ou négatifs.
Biais de retard de publication (Time lag bias)	Publication hâtive ou retardée des résultats de recherche selon la nature des résultats et le fait qu'ils soient positifs ou négatifs.
Biais attribuable à la multiplication des publications (Multiple publications)	Publication multiple ou unique des résultats de recherche selon la nature des résultats et le fait qu'ils soient positifs ou négatifs.
Biais de lieu de publication (Location bias)	Publication des résultats de recherche dans des périodiques dont le degré d'accessibilité ou d'indexation est variable dans les bases de données usuelles selon la nature des résultats et le fait qu'ils soient positifs ou négatifs.
Biais de citation (Citation bias)	Citation ou non des résultats de recherche selon la nature des résultats et le fait qu'ils soient positifs ou négatifs.
Biais de la langue de publication (Language bias)	Publication des résultats de recherche dans une langue particulière selon la nature des résultats et le fait qu'ils soient positifs ou négatifs.
Biais de publication sélective des résultats (outcome reporting bias)	Publication sélective de certains résultats par rapport à d'autres selon la nature des résultats et le fait qu'ils soient positifs ou négatifs.

Sources de données

Les sources de données suivantes ont été utilisées pour la recherche d'articles :

- Base de données des essais cliniques en cours : https://clinicaltrials.gov/
- Base de données des revues systématiques : https://www.cochrane.org/fr/evidence
- Revue internationale publiant des synthèses de la littérature, Journal Evidence synthesis database : https://jbi.global/products#database
- Registre de revues systématiques PROPSERO : https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#searchadvanced
- moteur de recherche de données bibliographiques Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
- Littérature grise : mémoire, thèses, articles, blogs, etc

Résultats

Sources de données

https://clinicaltrials.gov/ ⇨ *Microbiome - microbiota / addiction*
Cochrane Database of Systematic Reviews **https://www.cochrane.org/fr/evidence** ⇨ 0 revue
Journal Evidence synthesis database https://jbi.global/products#database ⇨ 0 résultat
PROPSERO, registre de revues systématiques https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#searchadvanced Alcohol / substance misuse/abuse ⇨ 0 résultat
Pubmed texte libre & MESH gut microbiota / gut microbioome [title] AND addiction / alcool use disorder / tobacco use / cocaïne use / cannabis / heroine [title]
Littérature grise : mémoires, thèses, colloques *Abstracts des différentes éditions du congrès Albatros*

Les publications de quelques résultats présentés lors du congrès Albatros en 2021 et 2020 n'ont pas été retrouvés dans les bases de données classiques (par exemples, les travaux de Rafael Maldonado sur les liens avec les pathologies duelles ; ou le travail d'Alexandre Baguet sur le rôle du microbiote intestinal dans la triade alcool – benzodiazépines – anxiété).
Au contraire, les communications présentées sur le site du congrès ont permis d'enrichir les recherches initiales avec des résultats, tels que ceux de Philippe de Timary, Nathalie Delzenne et Jose-Antonio López-Moreno.

Liens microbiote - addictions

Les travaux de recherche sur les addictions ont historiquement été axés sur les aspects neurologiques, génétiques et environnementaux des troubles de l'usage. Mais ces facteurs ne permettent pas à d'expliquer à eux seuls la survenue des troubles de l'usage (10).
Désormais, de nombreux travaux de recherche s'intéressent au rôle du microbiote dans le développement et le maintien des troubles de l'usage. Ces travaux ont comme objectif une meilleure compréhension des mécanismes périphériques qui peuvent agir sur le système de la récompense. Et, d'un point de vue pragmatique, un objectif final est de développer des alternatives thérapeutiques à proposer en cas d'addictions (19).

Si plusieurs substances ont des répercussions sur le système digestif connus, les études cherchent à décrire l'impact sur le microbiote, principalement intestinal, des consommations ; et explorer les conséquences de l'altération du microbiote sur la survenue des symptômes neurologiques et psychiatriques et l'apparition d'une addiction (19).

Les mécanismes mis en jeu dans l'interaction entre le microbiote intestinal et le système nerveux central (SNC) ont été décrits plus haut et permettent de penser que le microbiote intestinal peut influencer la survenue de troubles de l'usage.
Une étude résume les mécanismes impliqués et communs à la consommation de plusieurs substances (10) :

- Altération du système dopaminergique : augmentation de la libération de dopamine et déséquilibre des récepteurs D2 dans le striatum ventral, en particulier dans le noyau accumbens ; réorganisation et changements des transporteurs et récepteurs des neurotransmetteurs.

- Production de neurotransmetteurs par certaines bactéries du microbiote, tels que le GABA (Lactobacillus, *Bifidobacteria*, et *Bacteroides*), la sérotonine, la dopamine, impliqués dans le développement et le maintien de troubles de l'usage.
  Il existe donc un dialogue entre le microbiote et le SNC *via* ces neurotransmetteurs même si les mécanismes par lesquels ils passeraient la barrière hémato encéphalique sont encore débattus.
  Le microbiote intestinal peut également moduler la production de neurotransmetteurs ou de leurs récepteurs indirectement, *via* des signaux transmis par le nerf vague. Mais les bases précises moléculaires et fonctionnelles d'une telle modulation et ses conséquences sont encore peu connues.

- Comme expliqué dans l'introduction, l'altération de la barrière intestinale entraînée par la consommation de plusieurs produits entraîne une augmentation de signaux pro-inflammatoires tels que l'élévation de la concentration de cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, TNF-α, IL-8).
  Ce déséquilibre en faveur de signaux pro-inflammatoires est également lié à la dysbiose ; par exemple, la consommation d'alcool et d'opiacés entraîne une augmentation de l'abondance en bactéries du genre *Proteobacteria*, pro-inflammatoires.

Par ailleurs, certains médiateurs de l'inflammation ont une influence sur les voies de certains neurotransmetteurs. Ainsi, une cytokine anti inflammatoire telle qu'IL-10 module la voie de signalisation GABAergique dans l'amygdale et pourrait entraîner une diminution de la consommation d'alcool.

- Des mécanismes épigénétiques sont décrits. La consommation de produits peut moduler l'expression de certains gènes impliqués dans les voies de signalisation du circuit de la récompense. Ces modifications sont réversibles. Dans le cas du trouble de l'usage de l'alcool, l'acétate, produit du métabolisme de l'alcool, est lui-même un facteur de modification de l'expression de certains gènes. Les acides gras à chaines courtes produits par le microbiote, au-delà du rôle décrit dans l'introduction, peuvent aussi être des facteurs modulateurs de l'expression de certains gènes. La présence ou l'absence de ces facteurs pourrait être prédictif de la survenue d'un trouble de l'usage.

Au-delà des mécanismes mis en jeu dans l'axe intestin – cerveau, plusieurs arguments sont en faveur d'un lien entre microbiote et addiction, qu'il s'agisse de l'effet direct de la consommation de substances sur le microbiote (10,20,21), ou d'un effet indirect, *via* le stress, l'anxiété, la dépression ou l'inflammation chronique, comorbidités dont les interactions avec l'axe intestin-cerveau sont mieux démontrées (8,16,22).

Des résultats chez la souris et chez l'Homme indiquent que des perturbations du microbiote et de l'axe intestin – cerveau modifient la réponse au stress de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ; ce qui pourrait être un facteur de risque d'addiction et/ou de rechute. Chez la souris, l'absence de microbiote a pour conséquence une élévation de la réponse de l'axe HHS, anomalies réversibles après la transplantation d'un microbiote « normal » chez les mêmes souris.

La consommation de substances psychoactives (SPA) peut avoir une fonction auto-thérapeutique en cas de symptômes dépressifs, pouvant eux-mêmes être liés à une modification du microbiote. Le rôle de la sérotonine dans ce lien entre SPA et modification du microbiote est possible mais incertain. Au-delà d'études chez la souris, des études chez l'Homme ont montré une amélioration du score de l'Hospital Anxiety and Depression (HAD) après administration de probiotiques (*Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum*). Des études complémentaires permettraient d'identifier un potentiel effet de la prise de probiotiques sur la réponse cérébrale après exposition à des stimuli associés à l'usage de substance (« cues »).

Si les études mettent en avant des mécanismes globaux expliquant l'impact des consommations sur le système nerveux central (atteinte du système de la récompense) et le rôle de celui-ci dans l'axe intestin-cerveau, le microbiote intestinal change significativement de façon quantitative et qualitative/fonctionnelle chez l'Homme et les modèles animaux, en fonction des substances consommées (23).

Alcool

La consommation d'alcool et les troubles de l'usage de l'alcool (TUA) ont fait l'objet du plus grand nombre d'études concernant le rôle du microbiote.

Des travaux montrent bien une **altération du microbiote (dysbiose) lors de l'exposition chronique à l'alcool** tant chez la souris que chez l'Homme. Cette dysbiose pourrait être liée à une toxicité directe de l'alcool ou à un mécanisme indirect - diminution de la motilité gastrique, diminution du pH gastrique, modification du métabolisme des acides biliaires, augmentation du pH dans les selles.
Il a été montré une corrélation entre la dysbiose et la quantité d'alcool consommée.
Si les changements diffèrent chez l'Homme et chez les rongeurs et en fonction des modalités de consommation d'alcool, il existe une tendance globale à la diminution de bactérie dont l'activité est anti-inflammatoire telles que les phyla *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, et une augmentation des *Proteobacteries* dont l'activité est pro-inflammatoire.

Aussi plusieurs études ont montré que la consommation d'alcool entraîne, via une altération du microbiote (8–10,20,23–32) :

- **Une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale** chez certains sujets avec TUA.
  L'éthanol, ses métabolites, et l'altération du microbiote entraînent la suppression de l'expression d'une protéine assurant une jonction entre les cellules ; c'est ce qui entraîne l'augmentation de la perméabilité de la paroi épithéliale.
  Une association entre cette augmentation de la perméabilité et des niveaux élevés de dépression, anxiété et craving a été observée, notamment après 3 semaines de sevrage.
  La transplantation de microbiote fécal provenant de sujets avec TUA chez de souris préalablement traitées par antibiotique entraînait l'apparition de comportements similaires à la dépression, et la réduction des interactions sociales.

- **Une augmentation de l'inflammation périphérique, notamment hépatique, systémique, et au niveau du système nerveux central.**
  Si les résultats des études chez l'Homme sont contradictoires, une augmentation des concentrations plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNFα, l'interleukine 10, le CRP, a été observée.
  Des études chez l'animal ont montré que la restauration de l'intégrité de la barrière intestinale améliore les atteintes hépatiques liées à l'alcool.

Etant donnée la perméabilité de la barrière intestinale, une translocation de certains produits bactériens est observée, dont les lipopolysaccharides (LPS) présents à la surface de certaines bactéries (Gram négatif). Les antigènes ainsi présentés interagissent directement avec les cellules dendritiques et les macrophages, ce qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires, elles-mêmes responsables d'une réponse inflammatoire locale et systémique. Les métabolites issus du microbiote, dont les LPS, atteignent le foie via la veine porte, et y induisent également une inflammation.
Les cytokines pro-inflammatoires sont également susceptibles d'atteindre le système nerveux central, et d'y entraîner une neuroinflammation, elle-même associée avec un changement d'humeur, des troubles cognitifs, et une augmentation de la consommation.

Une dysbiose impacte également la circulation entérohépatique **d'acides biliaires** (24). Chez les sujets consommant de l'alcool, la dysbiose s'accompagne d'un profil d'acides biliaires dit toxique (acides biliaires secondaires conjugués plus fréquents), ce qui favorise également l'inflammation locale intestinale et systémique (33). Ce profil d'acides biliaires a notamment été observé chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère.

Aussi, plus les patients présentaient une dysbiose importante, plus le TUA était sévère, autant du point de vue des signes dépressifs, de l'anxiété, du *craving*, que de l'altération de leurs habiletés sociales ; ils présentaient aussi un risque de rechute plus important.
Au contraire, une diminution des molécules inflammatoires et des troubles psychiques était observée après arrêt de l'alcool.

Le **rôle des acides gras** est précisé dans plusieurs études.
Les acides gras à chaine courte (*short-chain fatty acids (SCFAs)*) sont produits à l'issue de la fermentation des glucides. Ce sont par exemple l'acétate, le propionate, le butyrate.
Le butyrate est une source d'énergie importante pour les entérocytes et le cerveau ; il pourrait par ailleurs jouer un rôle important et bénéfique pour la myélinisation (synthèse d'un des composants des gaines de myéline), la neurotransmission (régulation de la balance GABA/glutamate) et la neuroinflammation (effet anti-inflammatoire). Le butyrate jouerait également un rôle hépatoprotecteur (34).
La fermentation des protéines produit des acides gras à chaines ramifiées (*branched-chain fatty acids (BCFAs)*) et des composés phénoliques et indoles (composés uniquement produits par les bactéries) (29,35,36).

Il a été observé que la consommation d'alcool est associée à une diminution des bactéries qui permettent la production de ces acides gras à chaîne courte, telles que *Lachnospiraceae* and *Ruminococcaceae* (31).
Ainsi, les concentrations intestinales de butyrate et de propionate diminuent après une consommation chronique d'alcool aussi bien chez l'animal (rats) que chez l'Homme (35).
Les concentrations dans les selles des sujets consommant de l'alcool des composés phénoliques augmentent et celles des composés indoles diminuent. Ces variations ont un impact sur l'intégrité de la barrière intestinale et l'inflammation :

- La diminution de la concentration du butyrate pourrait contribuer à fragiliser la barrière intestinale ; de même que l'augmentation de la concentration de composés phénoliques ;
- La diminution des composés indoles, qui assurent normalement un rôle protecteur de la barrière intestinale, contribuerait à son altération et à une augmentation de l'inflammation locale (29).

Par ailleurs, chez la souris, la baisse du taux sanguin de β-hydroxybutyrate (BHB) observée après transplantation fécale de microbiote de sujets consommant de l'alcool était associée au développement de symptômes émotionnels et cognitifs caractérisant l'addiction : signes équivalents à la dépression, moins grande sociabilité, appétence pour l'alcool plus élevée (35).

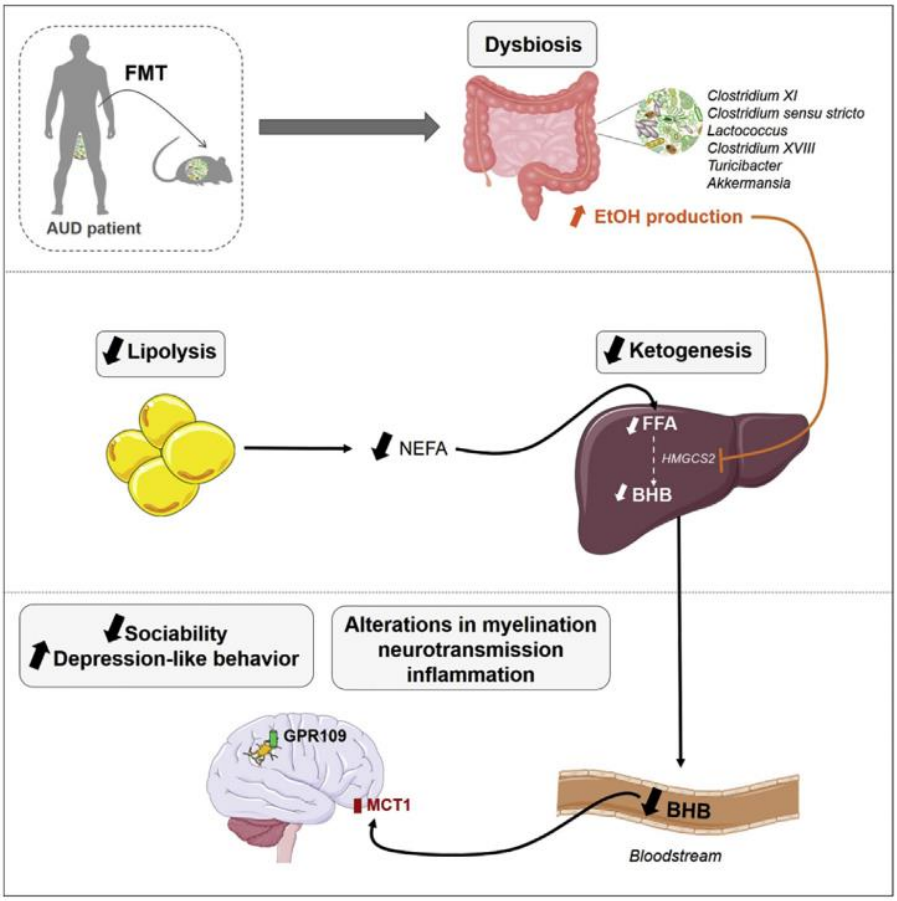

Figure : Illustration de l'impact d'une dysbiose sur la production de butyrate et en conséquence les troubles cognitifs (35)

Le **tryptophane** est un acide aminé essentiel présent dans de nombreux aliments, précurseur du 5-hydroxytryptophane, lui-même précurseur immédiat de la sérotonine (influençant l'humeur et le comportement). Mais une majorité du tryptophane entre dans la voie métabolique tryptophane/kynurenine, induite notamment par des signaux inflammatoires.
En effet, cette voie est activée et régulée par plusieurs enzymes étroitement contrôlés par le système immunitaire et par des conditions inflammatoires auxquelles le microbiote contribue directement ou indirectement. Le tryptophane est alors converti en kynurenine (rôle neuroprotecteur et anticraving), à son tour converti en métabolites neuroactifs qui peuvent passer la barrière hémato-encéphalique et avoir une action neurotoxique.
Il a été montré que cette voie est activée chez les sujets consommateurs d'alcool, et également au cours de la période de sevrage ; et que les métabolites qui en sont issus sont notamment associés à l'observation d'une dépression et de craving (37).
Les bactéries du microbiote qui produisent des acides gras à chaîne courte, ainsi que des métabolites bactériens tel que le butyrate qui ont une action anti-inflammatoire, régulent cette voie métabolique (37).
Cette voie est un autre moyen de communication entre la périphérie et le SNC (29), à l'interface entre le microbiote intestinal, la réponse immunitaire de l'hôte, et les fonctions du SNC ; et pourrait représenter une cible thérapeutique intéressante pour agir sur la consommation d'alcool (37).

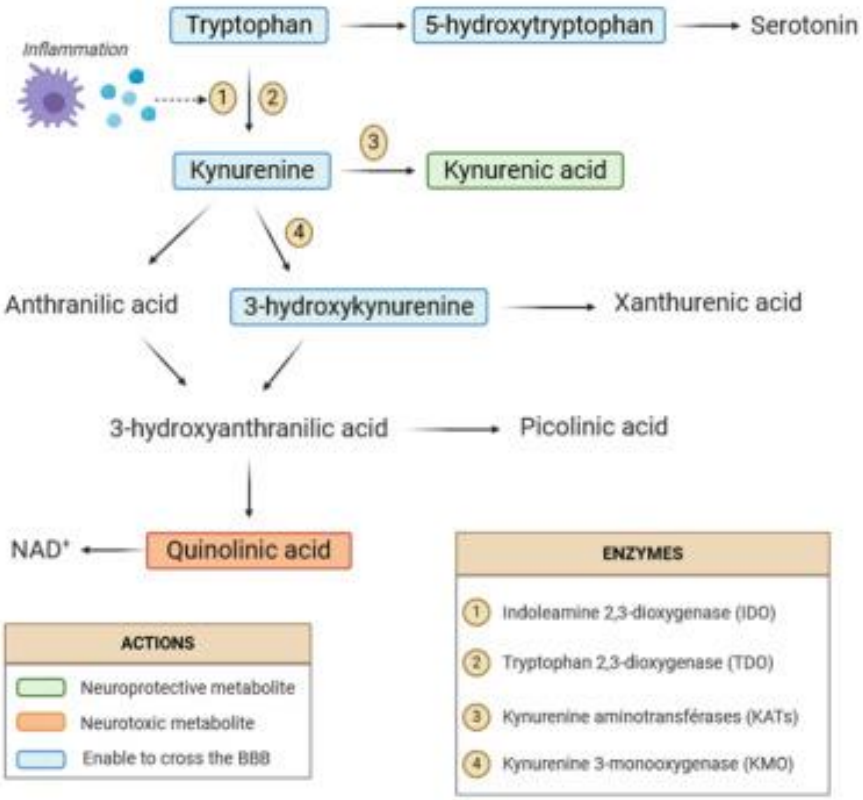

Figure : Illustration de la voie tryptophane – kynurenine (37).

Les auteurs des différentes études donnent à ces différentes interactions l'appellation **d'axe intestin – foie – cerveau**, dont le fonctionnement est altéré en cas de consommation d'alcool.

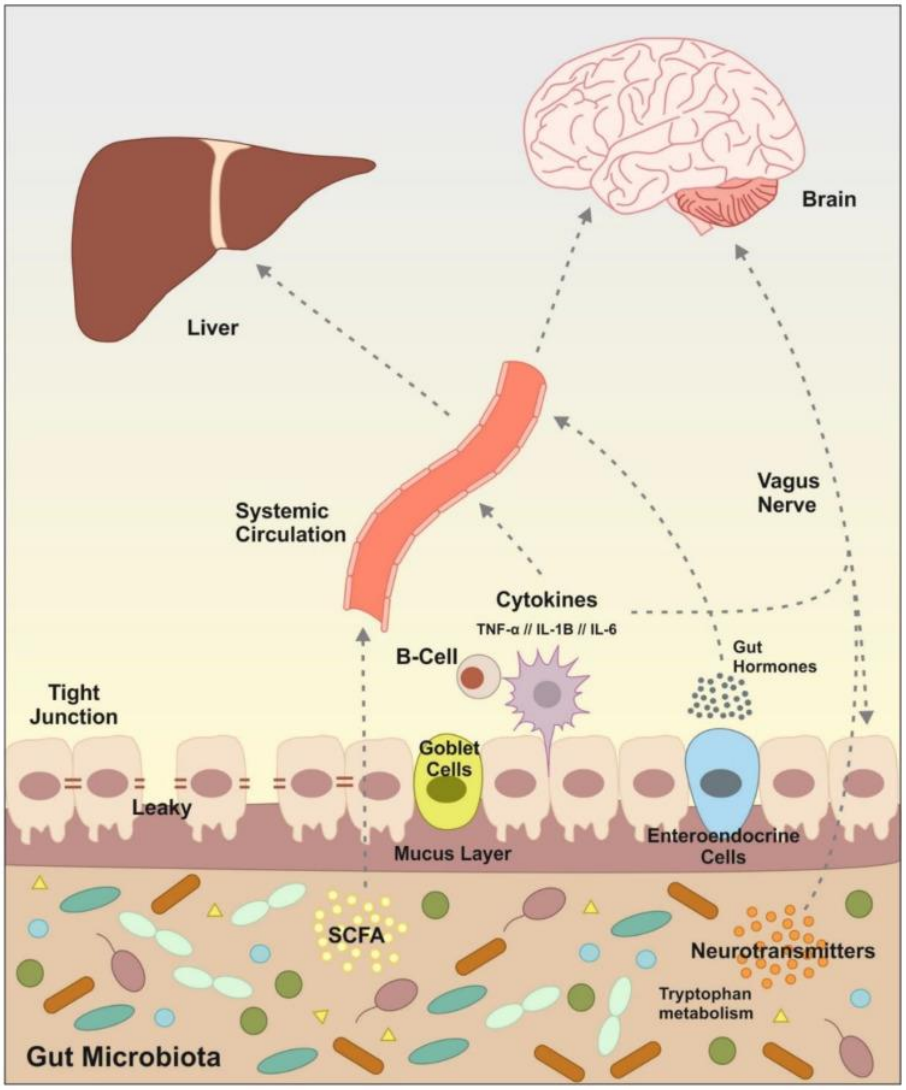

Figure : Principales voies de signalement et molécules impliquées dans la communication entre le microbiote intestinal d'une part, et le système nerveux central (SNC) et le foie d'autre part :

- Production de neurotransmetteurs
- Métabolites issus du tryptophane
- Acides gras chaines courtes (SCFA) issus de la fermentation
- Production de cytokines pro-inflammatoires
- Hormones produites par les cellules endocrines de la paroi intestinale

Ces médiateurs impactent le foie et le SNC *via* le nerf vague, la circulation portale et systémique.

Cette communication est altérée en cas de consommation d'alcool (26).

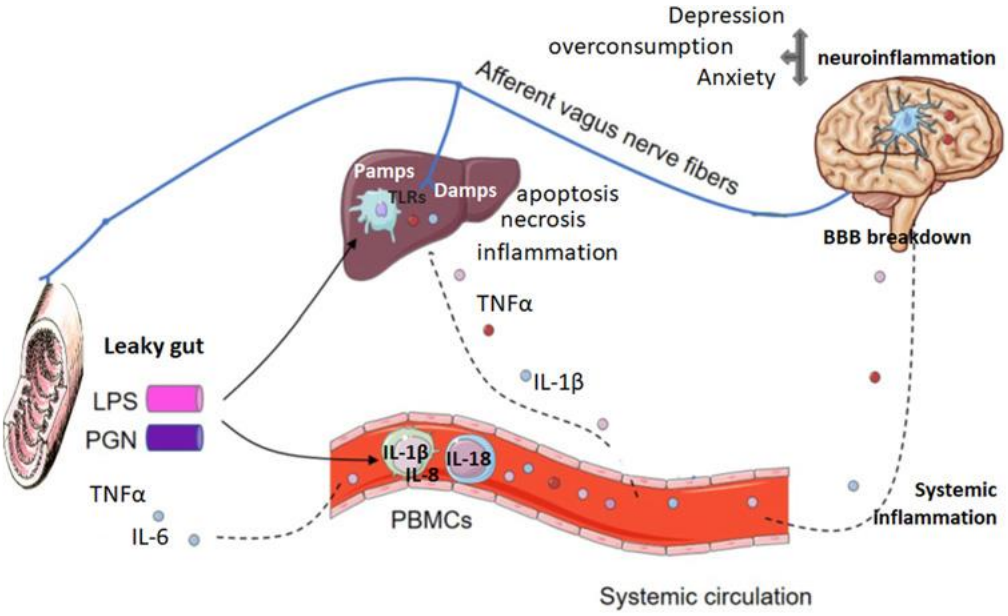

Figure : Représentations des relations entre la consommation d'alcool, le microbiote, et l'atteinte du foie et du système nerveux central (SNC) (29).
Abréviations : BBB : blood–brain barrier ; PBMC : peripheral blood mononuclear cell ; P/Damp : pathogen/danger associated molecular pattern.

Par ailleurs, une hypothèse pour expliquer les conséquences différentes d'une même consommation d'alcool chez différents sujets est une composition différente de leurs microbiotes avant la survenue du TUA (27).
En effet, selon des études chez l'animal et chez l'Homme, une dysbiose pourrait préexister au mésusage de l'alcool et favoriser l'émergence de comportements de consommations inadaptés, le microbiote intestinal modifiant le fonctionnement du système de la récompense (en influençant la neurotransmission dopaminergique au niveau de la voie mésocorticolimbique) (38,39).
Seules des études de cohorte prospectives pourraient permettre de confirmer ces points.

Des différences de prévalence du TUA entre les hommes et les femmes sont observées, de même que pour les atteintes hépatiques liées à l'alcool. Une étude (en cours) tente de déterminer les mécanismes à l'origine de ces différences (40).

Tabac

La consommation de tabac influence le microbiote oral et pourrait augmenter la susceptibilité de développer un cancer des voies aéro-digestives supérieures, tout comme interagir avec les traitements contre le cancer (radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie) (41,42) ou encore influencer la survenue de maladies parodontales (43).
Aussi, le microbiote oral joue un rôle de protection de l'organisme contre certaines bactéries pathogènes.

Les mécanismes par lesquels la consommation de tabac impacte le microbiote ne sont pas tout à fait clairs. Plusieurs hypothèses sont émises : une modification du pH, avec augmentation de l'acidité de la salive ; un appauvrissement en oxygène ; un effet « antibiotique » ; une modification de l'adhérence des bactéries aux muqueuses ; une modification de l'immunité (44).
Contrairement aux études sur la consommation d'alcool, les mécanismes expliquant la survenue des complications principales de la consommation de tabagisme ne sont pas décrits dans les articles analysant le microbiote.

Les résultats mesurant l'impact du tabagisme sur le microbiote varient d'une étude à l'autre, probablement du fait des différences de collecte des échantillons et de sélection des sujets inclus. Par ailleurs les effectifs sont assez faibles. Enfin, certaines études plus anciennes n'ont pas été prises en compte (date limite 2015 comme indiqué dans la partie « Méthodes »).

Certaines études montrent chez les fumeurs un effet significatif sur les différents microbiotes (45)

Une diversité du **microbiote intestinal** réduite et une diminution de l'abondance de bactéries du genre *Bacteroides* (variation connue pour être associée à la survenue de maladies inflammatoires intestinales et à l'obésité)
Chez la souris, les modifications observées suite à la consommation de tabac concernent également les marqueurs de l'inflammation, ce qui expliquerait pour les auteurs que le tabac soit un facteur de risque de survenue de maladies inflammatoires de l'intestin (46)

Une augmentation de l'abondance de bactéries du genre *Prevotella* dans le **microbiote fécal** (variation connue pour être associée avec la survenue de cancer colorectal et la susceptibilité accrue à l'apparition de colite)

Seules deux études ne retrouvaient pas d'impact sur les **microbiotes nasal, buccal et salivaire** (absence de différence significative de la diversité ou la composition du microbiote) ou ne concernait que la muqueuse buccale. Cette stabilité du microbiote oral malgré des perturbations environnementales était expliquée par les auteurs par une hétérogénéité de base importante de ce microbiote (45,47).
Hormis ces deux études, une altération du **microbiote oral** était le plus fréquemment mise en évidence chez les sujets fumeurs actifs (sans évaluation du niveau de dépendance hormis dans une étude *via* le test de Fagerström)

- une diminution des bactéries des genres *Porphyromonas*, *Neisseria*, et *Gemella* (sans autre impact décrit) (48)

- une diminution de l'abondance des Proteobactéries ; une diminution des bactéries des genres *Capnocytophaga*, *Peptostreptococcus* et *Leptotrichia*, ces bactéries étant liées au métabolisme des glucides et énergétique ; et une augmentation des bactéries des genres *Atopobium* et *Streptococcus*. Ces modifications pouvant avoir une implication dans la survenue de pathologies liées au tabagisme (44)
- une modification du microbiote subgingival : plus diversifié, présentant plus de bactéries pathogènes et moins de bactéries commensales, et plus de bactéries anaérobies que les sujets non-fumeurs (43,49)

Aucun impact sur le **microbiote pulmonaire** n'a été retrouvé (48)

La vape ne semble pas altérer le microbiote oral ni intestinal (45).

Les altérations semblent réversibles : aucune différence n'était observée entre les sujets ayant arrêté de fumer et ceux n'ayant jamais fumé (44).

Enfin, il a été montré que l'exposition au tabac des jeunes enfants participe à modifier leur microbiote intestinal : celui-ci est moins diversifié, l'abondance des bactéries du genre *Megasphaera* est plus importante et celles du genre *Ruminococcus* sont moins abondantes (50).

Une étude analysant le microbiote contenu dans les expectorations des sujets inclus (pris comme proxy du microbiote des voies aériennes basses) retrouve que si le tabac est le facteur environnemental ayant l'impact le plus important sur le microbiote oral, les facteurs génétiques contribuent grandement à déterminer la composition du microbiote dans les expectorations (51).

Cannabis

Les études disponibles suggèrent une interaction du système endocannabinoïdes avec le microbiote intestinal dans la survenue de plusieurs pathologies, plus que l'impact de la consommation de cannabis sur le microbiote.

Le système endocannabinoïde comporte plus de 100 médiateurs, 20 enzymes et 20 récepteurs dont les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) et de type 2 (CB2), soit un grand réseau de signalisation nommé endocannabinoïdome. Il assure l'homéostasie de nombreux processus biologiques et pourrait jouer le rôle de médiateur entre le microbiote et l'hôte et intervenir dans la physiopathologie de nombreuses maladies (52) :

- La survenue de troubles neurologiques et psychiatriques : troubles neurodéveloppementaux de l'enfant, dépression, schizophrénie, épilepsie, syndrome de stress post-traumatique, troubles du comportement alimentaire, maladie d'Alzheimer ;
- La régulation de la circulation des cellules immunitaires et l'interaction avec la défense anti-infectieuse, augmentant la vulnérabilité ou au contraire protégeant contre certains pathogènes ;
- Une action sur l'inflammation et ainsi un rôle dans la physiopathologie des maladies auto-immunes : psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), sclérose en plaques, etc. ; et dans certains cancers (sein, poumon, mélanomes) ;
- Une action sur le métabolisme plus globalement (musculaire, osseux, etc).

Etant données les rôles de chacun, certains chercheurs font l'hypothèse que le système endocannabinoïde est en interaction avec le microbiote intestinal. Ainsi, une étude suggère un lien entre troubles de l'humeur et dysbiose intestinale, médiée par la signalisation du système endocannabinoïde : la dysbiose entraînerait un défaut d'acides gras à chaines courtes, précurseurs du système endocannabinoïdes qui serait alors dérégulé, avec comme conséquence l'apparition de troubles de l'humeur (53).
Dans une revue, les auteurs précisent les interactions entre microbiote intestinal et système endocannabinoïdes, en particulier dans le contexte de l'obésité et de troubles métaboliques ; contextes dans lesquels une stratégie thérapeutique peut être de cibler le système endocannabinoïde (54,55).

Une autre étude illustre, chez la souris, le rôle du microbiote intestinal dans la survenue de psychose à l'âge adulte après un usage répété de cannabis durant l'adolescence (56).

Cocaïne

La consommation de cocaïne entraîne une dysbiose et, inversement, le microbiote intestinal peut moduler la réponse à la consommation de cocaïne (20).

Les études les plus récentes sont essentiellement menées sur la souris.
Les effets généraux qui suivent une consommation de cocaïne semblent similaires à ce qui est observé avec d'autres produits, et ceux quel que soit le mode de consommation (23,57) :

- atteinte du système dopaminergique mais aussi des voies des autres neurotransmetteurs (sérotonine, GABA, noradrénaline, glutamate) jusqu'à l'apparition d'une dépendance à la cocaïne ;
- communication avec le SNC via le nerf vague ;
- production de médiateurs de l'inflammation ;
- altération de la perméabilité de la barrière intestinale ;
- implication des acides gras à chaîne courte (diminution de l'abondance des bactéries qui en produisent, ce qui empêche le maintien de l'homéostasie immunitaire au niveau intestinal et participe à l'apparition de la dysbiose). Quelques particularités concernant les molécules impliquées sont relevées par certains auteurs.

Les principales modifications du microbiote retrouvées sont une abondance plus faible de *Bacteroidetes* et une abondance plus importante de *Firmicutes* dans les échantillons de selle.
Les mécanismes plus précis ne sont pas décrits.

Une étude chez la souris a permis d'observer les effets de la manipulation du microbiote sur la consommation de cocaïne : après administration d'antibiotiques à un groupe de souris, à faible dose de cocaïne, il existait une différence d'appétence au produit chez les souris traitées ou non ; cette différence disparaissait lorsque les souris étaient exposées à une forte dose de cocaïne. Ces modifications de comportements illustrent une adaptabilité liée à des altérations de la voie dopaminergique, en particulier dans le noyau accumbens (58).

Des auteurs ont tenté de déterminer s'il existait des profils de microbiote particuliers associés à des comportements de consommation de cocaïne. Il y a en effet une modification du microbiote qui évolue avec la quantité et la durée de consommation de cocaïne ; de plus, l'identification de certains genres/familles de bactéries chez une personne pourrait aider à anticiper la sévérité du trouble de l'usage qui sera observé chez cette personne (59).

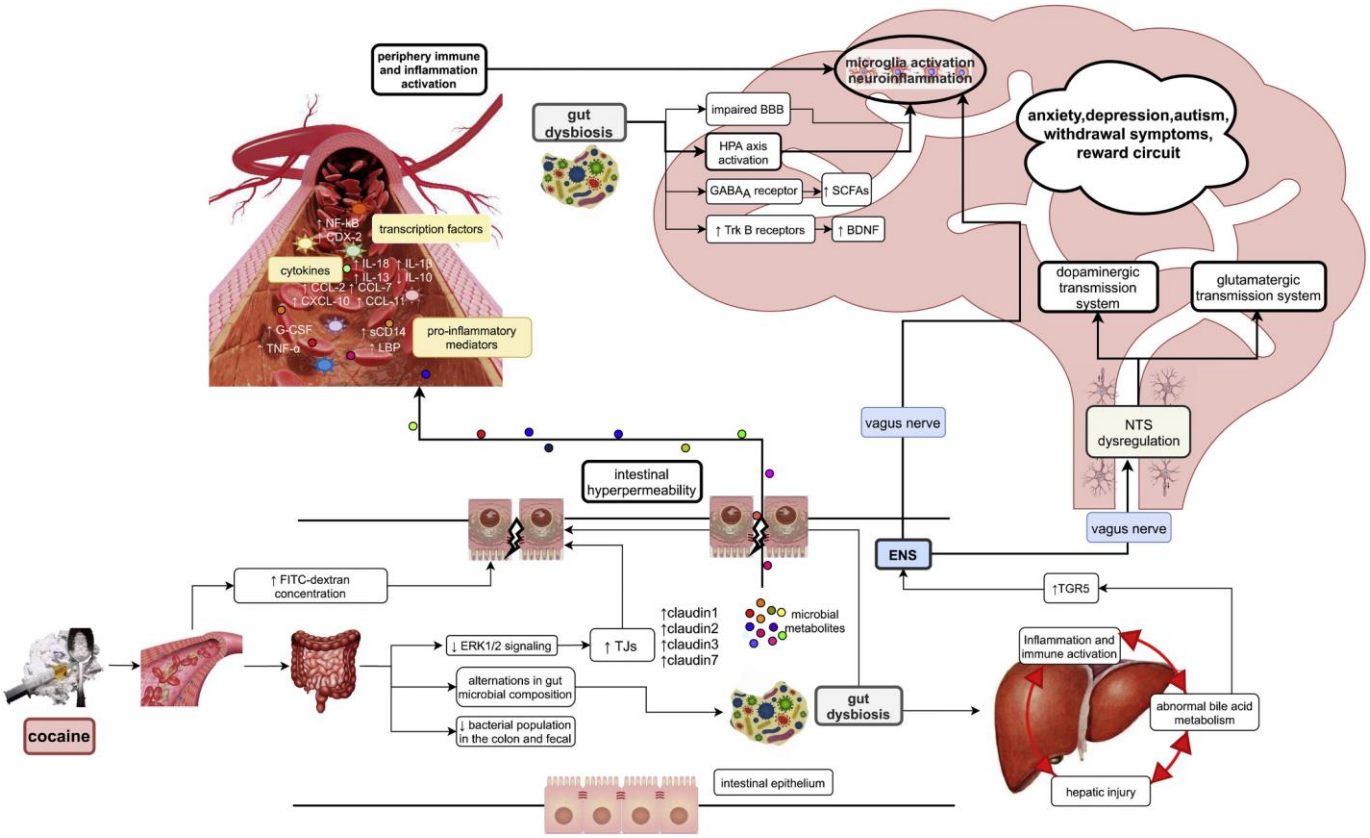

Figure : représentation des liens entre microbiote, intestin et système nerveux central dans le trouble de l'usage de la cocaïne (23)

Abbréviations : BBB, blood-brain barrier; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CCL, CC- chemokine ligand; CDX, caudal type homeobox; CXCL, C-X-C motif chemokine; ENS, enteric nervous system; ERK, extracellular regulated protein kinases; FITC- dextran, Fluorescein isothiocyanate-dextran; G-CSF, colony-stimulating factor; GABAA-R, gamma-aminobutyric acidA receptor; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; IL interleukin; LBP, lipopolysaccharide binding protein; LPS, lipopolysaccharide; NTS, nucleus tractus solitaries; sCD14, soluble CD14 ligand; SCFAs, short-chain fatty acids; TGR5, Takeda G protein-coupled bile acid receptor; TJs, tight junctions; TNF-α, Tumor Necrosis factor-alpha; TrkB, tropomyosin receptor kinase B; VTA, ventral tegmental area.

Opiacés

De la même façon que pour le système endocannabinoïde, des auteurs ont étudié l'influence du système opioïdes, dont des récepteurs sont présents dans le tube digestif et dans le SNC, sur l'axe intestin – cerveau (60). Plusieurs études ont évalué l'implication de ce système opioïdes dans le développement des troubles du spectre autistique (60).

Les études évaluent aussi bien l'impact de l'héroïne, de la morphine, et des autres opioïdes prescrits à visée antalgique, même si la morphine est la substance la plus étudiée sur cette thématique. L'étude des exorphines, peptides opioïdes d'origine alimentaire, sont également étudiés dans certaines études car ont montré un effet dans certaines pathologies inflammatoires comme la maladie cœliaque (60).
La compréhension des mécanismes impliqués lors de l'usage des opiacés est d'autant plus importante que l'inflammation entraînée par la consommation pourrait interagir avec la prise en charge de pathologies pour lesquelles des opiacés sont prescrits, tels que certains cancers. La description des altérations du microbiote entraînant un des effets indésirables principal des opiacés, la constipation, pourrait également être d'intérêt (61).

Plusieurs études ont mis en évidence chez la souris les mêmes mécanismes qu'observés avec les autres substances, que la consommation soit orale ou par injection :

- dysbiose ;
- altération de la barrière intestinale ;
- inflammation locale, systémique, et probablement neuroinflammation qui pourrait expliquer des signes comme la tolérance au produit, l'hyperalgie (8,20,60–63).

Plus spécifiquement, il a été montré sur un petit nombre de sujet que l'usage d'opiacés entraîne (61,64)

- Une diminution de la diversité du microbiote,
- Une diminution de l'abondance des bactéries des genres *Bacteroides, Roseburia* (bactéries productrices de butyrate), et *Bilophila* (bactéries participant au métabolisme des acides biliaires). Ces altérations pourraient être liées à l'inflammation, l'augmentation de la perméabilité intestinale, la dysrégulation du métabolisme des acides biliaires.

Ces différences n'étaient pas observées chez les personnes utilisant en plus des antagonistes des opiacés.

Chez la souris

- Les altérations du microbiote observées étaient différentes ; une diminution de la production de propionate était observée en plus (65).
- Une diminution de la motilité intestinale, sans doute à l'origine de constipation en cas d'usage d'opioïdes, a été associée aux altérations du microbiote observées (64).

Par ailleurs, certains métabolites des bactéries du microbiote pourraient modifier l'expression de certains récepteurs opioïdes au niveau du SNC, augmentant la sensibilité à la douleur (60).

Méthamphétamines

Une étude chez l'animal (66) a montré que la consommation de métamphétamines entrainait une modification du microbiote :

- Diversité plus importante
- Diminution de l'abondance de bactéries produisant du propionate (*Mycobacterium* (*Phascolarctobacterium*)) et donc diminution de la concentration en propionate dans les selles
- Augmentation de l'abondance des bactéries de plusieurs genres (*Ruminococcaceae*, *Bacillus*, *Clostridium*, et *Aeromonas*) et dont certaines ont été associées à la survenue de troubles cognitifs.

Aussi, des mécanismes similaires à ceux décrits dans les parties précédentes ont été observés :

- Augmentation de signaux pro inflammatoires notamment *via* la libération de LPS
- Augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- Impact sur la voie dopaminergique prédominante dans le circuit de la récompense et participant à la régulation des émotions, des comportements, de la mémoire, de la cognition et ayant donc un impact sur l'apparition de l'addiction.

Chez l'Homme, la consommation de métamphétamines était associée à une dysbiose (absence d'interaction significative entre l'usage de métamphétamines et l'infection VIH dans l'étude chez les HSH) (22,67).

Même si les résultats ne peuvent pas être généralisés, en l'absence de contrôle des facteurs de confusion, certaines tendances ont été observées :

- Diminution de la diversité du microbiote
- Augmentation de l'abondance de certaines bactéries (dont *Finegoldia, Fusobacterium, Parvimonas, Peptoniphilus, Porphyromonas, Streptobacillus, et Streptococcus Sphingomonadales*, *Xanthomonadales*, *Romboutsia* and *Lachnospiraceae*
    - La présence de certaines d'entre elles est corrélée à l'augmentation de cytokines pro-inflammatoires, telles que les bactéries des genres *Porphyromonas* et *Fusobacterium*
    - Les bactéries *Streptococcus* produisent les précurseurs de la sérotonine
    - L'abondance des bactéries du genre *Fusobacteria* était corrélée à la durée de l'usage
- Diminution de l'abondance de certaines bactéries (dont *Bacteroides, Butyricicoccus, Faecalibacterium, Succinivibrio, Lactobacillus, Deltaproteobacteria*)
    - Les bactéries des genres *Faecalibacterium* et *Butyricicoccus* produisent du butyrate
    - Les bactéries du genre *Lactobacillus* produisent l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)
    - La diminution des entérobactéries, des bactéries des genres *Ruminococcaceae*, *Bacteroides* et *Faecalibacterium* étaient associées à l'apparition de symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie chez les usagers

Les différences avec l'étude chez l'animal peuvent être expliquées par une durée de l'usage plus importante chez l'Homme ; et l'âge des sujets inclus.

Perspectives thérapeutiques

Les observations décrites ci-dessus laissent penser que de nouvelles thérapeutiques spécifiques ciblant le microbiote intestinal comme les probiotique, les pré-biotique, les approches nutritionnelles et les transplantations fécales pourraient être des développées dans le champ des addictions.
Des essais cliniques sont encore nécessaires pour étudier les stratégies les plus efficaces, et plusieurs études sont en cours.

Intervention nutritionnelle

Certaines recommandations, très générales, ne sont pas spécifiques des problématiques de consommation / d'addiction. Pour avoir un microbiote le plus diversifié et le plus riche possible, une alimentation variée et diversifiée comprenant des fibres alimentaires en quantité suffisante est nécessaire ; éviter un usage abusif et inapproprié d'antibiotiques est également important.

Plusieurs études évaluent des stratégies nutritionnelles dans le cadre du TUA.
Après avoir montré qu'un apport insuffisant en fibres alimentaire, fréquent chez les patients présentant un TUA, était associé à une anxiété plus importante, un score de sociabilité moins élevé et une sensation d'inconfort digestif (68), des auteurs ont étudié l'effet de la restauration d'un apport en fibre alimentaire sur l'évolution de ces symptômes (*cf* partie suivante) (69,70).

Aussi, une étude observationnelle mise en place en Chine, dont les résultats n'ont pas encore été publiés, avait pour objectif d'identifier les liens entre l'addiction (sans que le produit consommé ne soit précisé) et le régime alimentaire (évalué *via* le mini nutritional assessment (MNA) test) (71).

Pro-/Pré-/Post-biotiques

Plusieurs études évaluent l'intérêt de l'administration de pro- et pré-biotiques. Des combinaisons sont également évaluées, de même que de nombreux schémas d'administration (doses, meilleurs moments d'administration, etc).
Aussi, à l'avenir, il pourrait peut-être être possible d'agir sur la composition du microbiote intestinal de patient grâce à des probiotiques « de nouvelle génération », identifiés dans le microbiote intestinal pour leurs effets biologiques spécifiques (1).
Des études cliniques contrôlées, contre placebo, sont nécessaires, prenant en compte les différents facteurs de confusion potentiels, tels que les apports alimentaires ; la présence d'une obésité, de diabète, ou d'une maladie inflammatoire intestinale devrait être exclue (27).

Les principales études retrouvées concernent des patients présentant un TUA.

La supplémentation en **inuline**, un probiotique, était bien tolérée, et entrainait une modification du microbiote intestinal (augmentation de l'abondance des bactéries du genre *Bifidobacterium* et diminution des bactéries du genre *Bacteroides*) et une amélioration des comportements « sociaux »

(sociabilité) chez les patients présentant un TUA ; mais pas d'effet sur l'humeur ni sur le *craving*. La seule modification métabolique observée chez les sujets ayant bénéficié de cette supplémentation était une élévation de la concentration plasmatique du BDNF (brain-derived neurotrophic factor)[1] (69,72).
Les troubles hépatiques observés chez les patients présentant un TUA n'ont pas non plus été améliorés après 17 jours de supplémentation en inuline, malgré les modifications du microbiote observées (73). Une autre étude proposant une supplémentation plus prolongée (8 semaines) de probiotique ou de prébiotiques ou d'une association de prébiotiques et probiotiques montrait également une modification du microbiote dans les groupes avec intervention mais pas de bénéfice concernant les marqueurs biologiques du métabolisme hépatique (74).

Par ailleurs, des études sont en cours pour caractériser et utiliser cliniquement des métabolites bactériens d'intérêt, les **postbiotiques** (1).
Ainsi la supplémentation en β-Hydroxybutyrate (BHB) a démontré son intérêt chez la souris pour diminuer le taux d'ALAT et réduire la stéatose hépatique (34).

Les chercheurs envisagent également de pouvoir administrer (« transplanter ») des bactéries dont les effets auront été clairement identifiés.
Ainsi des études précliniques, chez l'animal, ont mis en évidence que la « réparation » du microbiote intestinal pourrait atténuer les symptômes de l'addiction. Une étude chez la souris a montré que la supplémentation avec *Lactobacillus rhamnosus* diminue la sévérité de l'hépatite alcoolique et restaure le microbiote (75). D'autres études chez la souris relèvent également le rôle des bactéries de l'espère *Lactobacillus* dans la « réparation du microbiote » et l'amélioration des taux de dopamine dans le cortex préfrontal (22).

Transplantation fécale

Le principe est d'extraire un échantillon de microbiote à partir des selles de sujets sains et de le transplanter chez une personne malade. L'efficacité de cette approche est bien sûr dépendante du rôle de la dysbiose dans la physiopathologie de la maladie. Plusieurs études ont déjà évalué la sécurité de cette approche, qui a par ailleurs été validée pour traiter la diarrhée des patients qui souffrent d'une infection récidivante à *Clostridioides difficile* (1). Des études sont en cours pour d'autres indications : maladies inflammatoires de l'intestin, angiocholite sclérosante primitive ; un effet sur le stress et la dépression est également évalué.

Des études chez la souris ont montré que

- La transplantation de microbiote de sujets présentant un trouble de l'usage de l'alcool (TUA) entraînaient chez la souris des signes d'anxiété et de dépression, une diminution des interactions sociales, et une augmentation de l'appétence pour l'alcool. Plusieurs métabolites étaient identifiés comme pouvant participer à ces changements (76) ;
- la transplantation de microbiote de sujets sains réduisaient l'anxiété et les signes de dépression chez les souris exposées préalablement à l'alcool (77).

[1] https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ESPEN2021/aula/-P_231_ESPEN2021.pdf

Plusieurs essais cliniques sont en cours avec l'objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité chez l'Homme de cette approche dans les TUA et les TUA avec atteinte hépatique sévère, notamment en cas d'inégibilité des patients aux traitements standards (78–82). Les résultats d'un seul de ces essais ont été publiés : une évaluation à 6 mois contre placebo a montré que chez des patients avec une cirrhose d'origine alcoolique, la transplantation fécale n'entraînait pas d'effet indésirable grave ; à plus court terme (15 jours), la transplantation était associée à une réduction du craving, une augmentation de la diversité du microbiote avec une augmentation de l'abondance des bactéries productrices d'acides gras à chaine courte, une augmentation du butyrate (79).

Des essais cliniques randomisés de plus grande ampleur seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

Autres interventions

Il a été montré que des traitements modifiant la signalisation IL-1/IL-1R d'une part ; et l'inhibition du recrutement de macrophages en utilisant des inhibiteurs des récepteurs des chimiokines (CCR2/CCR5) d'autre part ; pouvaient prévenir l'inflammation hépatique et cérébrale consécutives à la consommation d'alcool (Szabo et al[2]).

Des interventions de thérapie génique sont évoquées par certains auteurs, notamment l'utilisation de la technologie CRISPRs (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*). Cela pourrait permettre d'agir sur les gènes codant pour certaines enzymes impliquées dans le métabolisme de l'alcool, telles que l'alcool déshydrogénase (ADH) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) (24,83).

Les interventions basées sur la pleine conscience sont de plus en plus mises en œuvre en addictologie.
Une étude évaluant une intervention basée sur la pleine conscience (MBCT - *Mindfulness-Based Cognitive Therapy*) a mis en évidence un effet de cette intervention non seulement sur l'anxiété et la dépression, mais aussi sur le microbiote, dont la composition chez les sujets présentant une anxiété tendait à se rapprocher de celle des sujets sains. Cet effet sur le microbiote pourrait impliquer la voie de signalisation du tryptophane (84).
Un autre essai clinique avait été mené aux Etats Unis pour évaluer l'effet de ce type d'intervention sur le microbiote mais les résultats n'ont pas été publiés (85).

[2] Travaux présentés lors du congrès Albatros 2020 ; données non publiées

Discussion

Le microbiote fait l'objet de nombreux travaux de recherche, et le thème des addictions ne fait pas exception.

Si les études sont relativement nombreuses, elles présentent souvent quelques limites, entraînant des incertitudes pour certains résultats qui mériteraient d'être confirmés.
Les effectifs sont souvent petits. Les méthodes et indicateurs d'analyse du microbiote sont variables (critères de sélection des sujets ; sites et méthodes de collecte des échantillons pour l'analyse du microbiote ; méthodes d'extraction, de séquençage et d'analyse bioinformatique), ce qui rend la reproductibilité et la comparabilité des résultats difficile.
Il s'agit souvent d'études transversales et non longitudinales et prospectives, ne permettant pas de tirer de conclusion quant à la chronologie et les liens de causalité de ce qui est observé (par exemple déterminer si les modifications du microbiote sont la conséquence de l'alcoolisation excessive ou si elles pré-existent et facilitent la survenue de l'alcoolo-dépendance).
Aussi, il est souvent difficile de contrôler tous les paramètres qui influencent le microbiote, notamment lors d'études chez l'Homme : régime alimentaire, facteurs génétiques, traitements (notamment antibiotiques), activité physique, etc, sont autant de facteurs de confusion qu'il faudrait pouvoir mesurer et prendre en compte. Ces facteurs de confusion sont peut-être plus faciles à contrôler dans les études chez l'animal (10).

Par ailleurs, il est difficile de s'accorder sur une définition précise d'un microbiote sain et donc d'une dysbiose.
Il est également compliqué de faire une cartographie exacte des liens entre consommation des différentes substances et altérations du microbiote d'une part ; et des liens entre altérations du microbiote et les effets cliniques observés d'autre part.

Dans les différentes études présentées, il y avait peu de précision quant aux quantités de produits consommées. Dans certaines études, les sujets sont sélectionnés sur les critères de troubles de l'usage mais la plupart du temps le seul critère de « consommation » est mentionné. Pour ce qui est du tabagisme, il est fréquemment classé en 'actuel', 'passé', 'jamais fumé' ; une seule étude évalue le niveau de dépendance mesurée par test Fagerström. Une relation dose-effet est décrite seulement pour l'alcool et la cocaïne.

Au-delà des biais inhérents au travail de revue de la littérature, listés dans la partie « Méthodes » de ce mémoire, l'ampleur du travail s'est avérée importante, du fait des travaux sur le sujet plus nombreux qu'anticipé. Etant donné le temps imparti pour ce mémoire de DU, la revue de la littérature n'a pas pu être exhaustive.
Certaines thématiques n'ont pu être traitées. Par exemple, les troubles du comportement alimentaire sont également liés au microbiote. La voie métabolique du tryptophane décrite plus haut entrerait en jeu : un des métabolites qui en est issu, les composés indoles, seraient liés à un plus grand niveau d'obésité et à des ingestions incontrôlables, probablement en raison de son influence

sur le système de récompense, dont l'amygdale (8,86,87). Son lien avec l'anorexie a été décrit, avec comme corollaire une nouvelle piste thérapeutique (88) ; des modifications du microbiote intestinal sont également décrites chez les sujets présentant une hyperphagie boulimique (89). Plusieurs essais cliniques sont en cours, faisant intervenir des régimes particuliers ou l'administration de probiotiques ayant une influence sur le microbiote intestinal.

Aussi, certaines études n'étaient pas accessibles, et les résultats n'ont pas pu être intégrés à cette revue.

Enfin, les méthodes d'analyse du microbiote, du microbiome, du métabolome, ainsi que les méthodes de recherche chez l'animal (différents modèles de souris utilisés par exemple), sont très pointues et n'ont pas été critiquées ici.

Si le microbiote semble réellement jouer un rôle, de mieux en mieux décrit, dans le champ des addictions, la place des autres facteurs (individuels, environnementaux) ne doit pas être oubliée, et la part attribuable à chacun n'est pas définie.

Aussi, de la même façon que les mécanismes mis en jeu dans les liens entre consommation / microbiote / addictions gagneraient à être confirmés par des études présentant moins de biais méthodologiques, plusieurs pistes de traitement émergent mais il n'y a pas encore d'intervention thérapeutique validée car peu d'essais cliniques randomisés et contrôlés sont à ce jour concluants.

Enfin, d'autres perspectives intéressantes émergent de tous ces travaux.
Les résultats des études présentées ici ont l'intérêt d'apporter un éclairage différent sur le sujet des pathologies duelles ; par exemple, effets bénéfiques de probiotiques ou délétère de l'altération du microbiote à la suite de la consommation d'alcool sur la dépression, l'anxiété, les troubles des interactions sociales.

En terme de pronostic, les altérations du microbiote pourraient constituer un critère pertinent d'évaluation et permettre d'identifier les personnes les plus à risque d'addiction, comme cela est étudié pour la cocaïne (cf partie correspondante) ; l'hypothèse est également posée pour la consommation d'alcool (90).

Conclusion

Dans la littérature, un nombre croissant de preuves a permis de mettre en évidence une communication entre le microbiote intestinal et les systèmes endocriniens, immunitaires et du système nerveux central chez les personnes dépendantes aux substances. Les études décrivent à la fois l'impact des consommations aiguës et chroniques sur le microbiote ; et les conséquences que ces altérations du microbiote ont sur l'organisme, y compris la survenue de signes de dépendance.

Certaines altérations du microbiote observées et les voies de communication entre le microbiote et les organes impliqués dans la survenue de symptômes semblent similaires entre les produits. Un cercle vicieux s'établit :
Mésusage → altération du microbiote → modifications au niveau de l'intestin, dont inflammation → modifications au niveau cérébral, dont inflammation → dépendance → etc.

Au concept de l'axe intestin – cerveau s'associent le microbiote et le foie, impliqués dans les altérations observées au décours de consommations de substances psychoactives ; comme le montrent les études en cours, le rôle de l'alimentation n'est pas à négliger.

Les altérations du microbiote observées ne sont pas identiques d'une substance à l'autre, ni les médiateurs et molécules impliqués.
Les mécanismes en jeu lors de la consommation d'alcool sont les plus précis car les plus étudiés. Les études sont beaucoup moins nombreuses notamment concernant la consommation de cannabis et de cocaïne.

Les pistes thérapeutiques qui découlent de ces observations concernent principalement la rééquilibration du régime alimentaire, par ailleurs opportun en prévention de nombreuses pathologies, l'administration de pré-/pro-/post-biotiques, et la transplantation fécale. Les essais cliniques dont les résultats ont été publiés concernent essentiellement les TUA.
Des travaux plus récents témoignent de l'intérêt de la modulation du système immunitaire ou de la possibilité de thérapies génétiques (système CRISPR).

Remerciements

Je tiens à remercier ici

L'équipe pédagogique du DU d'Addictologie de l'Université de La Réunion qui permet aux étudiants d'avoir une vue globale sur cette thématique riche et vaste.

Les équipes de SAOME et du CSAPA de St André (Association Addictions France) pour leur accueil et les échanges que nous avons.

L'équipe du projet Afribiota, porté par les Instituts Pasteur de Paris, Madagascar, République Centrafricaine. C'est à l'occasion de la mise en place de cette étude que j'ai pu m'intéresser à cet organe important pour notre organisme qu'est le microbiote ; participer à des réflexions multiples et variées sur ce sujet ; et être entourée d'équipes dynamiques et passionnantes.

Violeta pour les échanges captivants que nous avons pu avoir et la motivation à m'intéresser à ce sujet.

La plateforme Sci hub qui a pour objectif de rendre les connaissances publiées accessibles à tous et fait le plaidoyer de la suppression de la propriété intellectuelle pour ce qui concerne les ressources scientifiques (https://sci-hub.mksa.top/).

Références

1. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/

2. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2012;13:151-70.

3. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: https://dridk.me/metagenomique.html

4. Quigley EMM, Gajula P. Recent advances in modulating the microbiome. F1000Research. 27 janv 2020;9:F1000 Faculty Rev-46.

5. Meyts PD, Delzenne N. Editorial: The Brain – Gut – Microbiome Network in Metabolic Regulation and Dysregulation. Front Endocrinol [Internet]. 2021 [cité 8 oct 2022];12. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8480139/

6. Recent advances in modulating the microbiome - PMC [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993818/

7. Ahmed H, Leyrolle Q, Koistinen V, Kärkkäinen O, Layé S, Delzenne N, et al. Microbiota-derived metabolites as drivers of gut–brain communication. Gut Microbes. 14(1):2102878.

8. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev. oct 2019;99(4):1877-2013.

9. Troubles liés à l'usage d'alcool : et si l'addiction trouvait son origine dans l'intestin ? [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal%3A220919/datastream/PDF_01/view

10. Russell JT, Zhou Y, Weinstock GM, Bubier JA. The Gut Microbiome and Substance Use Disorder. Front Neurosci [Internet]. 2021 [cité 4 oct 2022];15. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.725500

11. Ahmed H, Leyrolle Q, Koistinen V, Kärkkäinen O, Layé S, Delzenne N, et al. Microbiota-derived metabolites as drivers of gut-brain communication. Gut Microbes. déc 2022;14(1):2102878.

12. Ezzine C, Loison L, Montbrion N, Bôle-Feysot C, Déchelotte P, Coëffier M, et al. Fatty acids produced by the gut microbiota dampen host inflammatory responses by modulating intestinal SUMOylation. Gut Microbes. déc 2022;14(1):2108280.

13. Dinan K, Dinan TG. Gut Microbes and Neuropathology: Is There a Causal Nexus? Pathogens. juill 2022;11(7):796.

14. Zhu F, Tu H, Chen T. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepression Effect. Nutrients. 16 mai 2022;14(10):2081.

15. Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 1 déc 2021;78(12):1343-54.

16. Skosnik PD, Cortes-Briones JA. Targeting the ecology within: The role of the gut–brain axis and human microbiota in drug addiction. Med Hypotheses. 1 août 2016;93:77-80.

17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 29 mars 2021;n71.

18. Revue systématique | Bibliothèque | ULaval [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: https://www5.bibl.ulaval.ca/services/soutien-a-ledition-savante-et-a-la-recherche/syntheses-de-la-connaissance/realiser-une-revue-systematique

19. Angoa-Pérez M, Kuhn DM. Evidence for Modulation of Substance Use Disorders by the Gut Microbiome: Hidden in Plain Sight. France C, éditeur. Pharmacol Rev. 1 avr 2021;73(2):571-96.

20. Salavrakos M, Leclercq S, De Timary P, Dom G. Microbiome and substances of abuse. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 8 mars 2021;105:110113.

21. Xu Y, Xie Z, Wang H, Shen Z, Guo Y, Gao Y, et al. Bacterial Diversity of Intestinal Microbiota in Patients with Substance Use Disorders Revealed by 16S rRNA Gene Deep Sequencing. Sci Rep. 15 juin 2017;7(1):3628.

22. Cook RR, Fulcher JA, Tobin NH, Li F, Lee DJ, Woodward C, et al. Alterations to the Gastrointestinal Microbiome Associated with Methamphetamine Use among Young Men who have Sex with Men. Sci Rep. 16 oct 2019;9:14840.

23. Qin C, Hu J, Wan Y, Cai M, Wang Z, Peng Z, et al. Narrative review on potential role of gut microbiota in certain substance addiction. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2 mars 2021;106:110093.

24. Wang SC, Chen YC, Chen SJ, Lee CH, Cheng CM. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. Int J Mol Sci. 3 sept 2020;21(17):6413.

25. 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. 21 oct 2014;111(42):E4485-93.

26. Calleja-Conde J, Echeverry-Alzate V, Bühler KM, Durán-González P, Morales-García JÁ, Segovia-Rodríguez L, et al. The Immune System through the Lens of Alcohol Intake and Gut Microbiota. Int J Mol Sci. 13 juill 2021;22(14):7485.

27. Leclercq S, de Timary P, Delzenne NM, Stärkel P. The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence. Transl Psychiatry. févr 2017;7(2):e1048.

28. Addolorato G, Ponziani FR, Dionisi T, Mosoni C, Vassallo GA, Sestito L, et al. Gut microbiota compositional and functional fingerprint in patients with alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. Liver Int. 2020;40(4):878-88.

29. Stärkel P, Leclercq S, de Timary P, Schnabl B. Intestinal dysbiosis and permeability: the yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease. Clin Sci Lond Engl 1979. 31 janv 2018;132(2):199-212.

30. de Timary P, Stärkel P, Delzenne NM, Leclercq S. A role for the peripheral immune system in the development of alcohol use disorders? Neuropharmacology. 1 août 2017;122:148-60.

31. Leclercq S, Stärkel P, Delzenne NM, de Timary P. The gut microbiota: A new target in the management of alcohol dependence? Alcohol Fayettev N. févr 2019;74:105-11.

32. Lowe PP, Gyongyosi B, Satishchandran A, Iracheta-Vellve A, Cho Y, Ambade A, et al. Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression. J Neuroinflammation. 27 oct 2018;15(1):298.

33. Bajaj JS, Kakiyama G, Zhao D, Takei H, Fagan A, Hylemon P, et al. Continued Alcohol Misuse in Human Cirrhosis is Associated with an Impaired Gut-Liver Axis. Alcohol Clin Exp Res. nov 2017;41(11):1857-65.

34. Chen Y, Ouyang X, Hoque R, Garcia-Martinez I, Yousaf MN, Tonack S, et al. β-Hydroxybutyrate protects from alcohol-induced liver injury via a Hcar2-cAMP dependent pathway. J Hepatol. sept 2018;69(3):687-96.

35. Leclercq S, Le Roy T, Furgiuele S, Coste V, Bindels LB, Leyrolle Q, et al. Gut Microbiota-Induced Changes in β-Hydroxybutyrate Metabolism Are Linked to Altered Sociability and Depression in Alcohol Use Disorder. Cell Rep. 13 oct 2020;33(2):108238.

36. Ezzine C, Loison L, Montbrion N, Bôle-Feysot C, Déchelotte P, Coëffier M, et al. Fatty acids produced by the gut microbiota dampen host inflammatory responses by modulating intestinal SUMOylation. Gut Microbes. déc 2022;14(1):2108280.

37. Leclercq S, Schwarz M, Delzenne NM, Stärkel P, de Timary P. Alterations of kynurenine pathway in alcohol use disorder and abstinence: a link with gut microbiota, peripheral inflammation and psychological symptoms. Transl Psychiatry. 1 oct 2021;11:503.

38. Segovia-Rodríguez L, Echeverry-Alzate V, Rincón-Pérez I, Calleja-Conde J, Bühler KM, Giné E, et al. Gut microbiota and voluntary alcohol consumption. Transl Psychiatry. 7 avr 2022;12(1):1-10.

39. Jadhav KS, Peterson VL, Halfon O, Ahern G, Fouhy F, Stanton C, et al. Gut microbiome correlates with altered striatal dopamine receptor expression in a model of compulsive alcohol seeking. Neuropharmacology. oct 2018;141:249-59.

40. MD TSD. Alterations of the Brain-Gut-Microbiome Axis Modulates Sex Differences in Outcomes of Alcohol-Related Liver Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mai [cité 3 oct 2022]. Report No.: NCT05007470. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007470

41. Irfan M, Delgado RZR, Frias-Lopez J. The Oral Microbiome and Cancer. Front Immunol. 23 oct 2020;11:591088.

42. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking Cessation Induces Profound Changes in the Composition of the Intestinal Microbiota in Humans. PLoS ONE. 14 mars 2013;8(3):e59260.

43. Mason MR, Preshaw PM, Nagaraja HN, Dabdoub SM, Rahman A, Kumar PS. The subgingival microbiome of clinically healthy current and never smokers. ISME J. janv 2015;9(1):268-72.

44. Wu J, Peters BA, Dominianni C, Zhang Y, Pei Z, Yang L, et al. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults. ISME J. oct 2016;10(10):2435-46.

45. Stewart CJ, Auchtung TA, Ajami NJ, Velasquez K, Smith DP, De La Garza R, et al. Effects of tobacco smoke and electronic cigarette vapor exposure on the oral and gut microbiota in humans: a pilot study. PeerJ. 2018;6:e4693.

46. Allais L, Kerckhof FM, Verschuere S, Bracke KR, De Smet R, Laukens D, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut. Environ Microbiol. mai 2016;18(5):1352-63.

47. Yu G, Phillips S, Gail MH, Goedert JJ, Humphrys MS, Ravel J, et al. The effect of cigarette smoking on the oral and nasal microbiota. Microbiome. 17 janv 2017;5:3.

48. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the Respiratory Microbiome in Healthy Nonsmokers and Smokers. Am J Respir Crit Care Med. 15 mai 2013;187(10):1067-75.

49. Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, Bittinger K, Li H, Sinha R, et al. Disordered Microbial Communities in the Upper Respiratory Tract of Cigarette Smokers. PLoS ONE. 20 déc 2010;5(12):e15216.

50. Xie T, Wang Y, Zou Z, He J, Yu Y, Liu Y, et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure and Breastfeeding Duration Influence the Composition and Dynamics of Gut Microbiota in Young Children Aged 0-2 Years. Biol Res Nurs. juill 2021;23(3):382-93.

51. Lim MY, Yoon HS, Rho M, Sung J, Song YM, Lee K, et al. Analysis of the association between host genetics, smoking, and sputum microbiota in healthy humans. Sci Rep. 31 mars 2016;6:23745.

52. Nguyen LT, Perriot J, Galanti L. Le système endocannabinoïde : messager de la communication microbiote-hôte ? The endocannabinoid system: messenger of microbiota-host communication? 4 déc 2021;23:16-20.

53. Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, Pascal M, Laval T, Rifflet A, et al. Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. Nat Commun. 11 déc 2020;11(1):6363.

54. Cani PD, Plovier H, Van Hul M, Geurts L, Delzenne NM, Druart C, et al. Endocannabinoids--at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. Nat Rev Endocrinol. mars 2016;12(3):133-43.

55. Zandani G, Anavi-Cohen S, Assa-Glazer T, Gorelick J, Nyska A, Sela N, et al. Cannabis Extract Effects on Metabolic Parameters and Gut Microbiota Composition in a Mice Model of NAFLD and Obesity. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 26 juin 2022;2022:7964018.

56. Wan X, Eguchi A, Qu Y, Yang Y, Chang L, Shan J, et al. Gut-microbiota-brain axis in the vulnerability to psychosis in adulthood after repeated cannabis exposure during adolescence. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. oct 2022;272(7):1297-309.

57. Chivero ET, Ahmad R, Thangaraj A, Periyasamy P, Kumar B, Kroeger E, et al. Cocaine Induces Inflammatory Gut Milieu by Compromising the Mucosal Barrier Integrity and Altering the Gut Microbiota Colonization. Sci Rep. 21 août 2019;9:12187.

58. Kiraly DD, Walker DM, Calipari ES, Labonte B, Issler O, Pena CJ, et al. Alterations of the Host Microbiome Affect Behavioral Responses to Cocaine. Sci Rep. 18 oct 2016;6(1):35455.

59. Suess G. Cocaine Intake And The Gut Microbiota in Adolescent and Adult Male Rats: A Vicious Cycle? [Internet]. Georgia State University; [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://scholarworks.gsu.edu/neurosci_diss/51

60. Rueda-Ruzafa L, Cruz F, Cardona D, Hone AJ, Molina-Torres G, Sánchez-Labraca N, et al. Opioid system influences gut-brain axis: Dysbiosis and related alterations. Pharmacol Res. 1 sept 2020;159:104928.

61. Banerjee S, Sindberg G, Wang F, Meng J, Sharma U, Zhang L, et al. Opioid-induced gut microbial disruption and bile dysregulation leads to gut barrier compromise and sustained systemic inflammation. Mucosal Immunol. nov 2016;9(6):1418-28.

62. Acharya C, Betrapally NS, Gillevet PM, Sterling RK, Akbarali H, White MB, et al. Chronic opioid use is associated with altered gut microbiota and predicts readmissions in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(2):319-31.

63. Lee K, Vuong HE, Nusbaum DJ, Hsiao EY, Evans CJ, Taylor AMW. The gut microbiota mediates reward and sensory responses associated with regimen-selective morphine dependence. Neuropsychopharmacology. déc 2018;43(13):2606-14.

64. Gicquelais RE, Bohnert ASB, Thomas L, Foxman B. Opioid agonist and antagonist use and the gut microbiota: associations among people in addiction treatment. Sci Rep. 10 nov 2020;10:19471.

65. Yang J, Xiong P, Bai L, Zhang Z, Zhou Y, Chen C, et al. The Association of Altered Gut Microbiota and Intestinal Mucosal Barrier Integrity in Mice With Heroin Dependence. Front Nutr. 4 nov 2021;8:765414.

66. Ning T, Gong X, Xie L, Ma B. Gut Microbiota Analysis in Rats with Methamphetamine-Induced Conditioned Place Preference. Front Microbiol. 2017;8:1620.

67. Yang Y, Yu X, Liu X, Liu G, Zeng K, Wang G. Altered fecal microbiota composition in individuals who abuse methamphetamine. Sci Rep. 13 sept 2021;11(1):18178.

68. Amadieu C, Leclercq S, Coste V, Thijssen V, Neyrinck AM, Bindels LB, et al. Dietary fiber deficiency as a component of malnutrition associated with psychological alterations in alcohol use disorder. Clin Nutr. 1 mai 2021;40(5):2673-82.

69. Amadieu C, Coste V, Neyrinck AM, Thijssen V, Leyrolle Q, Bindels LB, 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. 14(1):2007042.

70. Université Catholique de Louvain. Dietary Fiber Intake in Alcohol-dependent Patients [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 févr [cité 14 août 2022]. Report No.: NCT03803709. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03803709

71. Westlake Personalized Nutrition and Health Cohort for Drug Addicts - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04105621

72. Amadieu C, Leclercq S, Neyrinck AM, Stärkel P, Timary P de, Delzenne N. Effect of a nutritional modulation of the gut-brain axis in alcohol-dependent patients. Clin Nutr ESPEN. 1 déc 2021;46:S665-6.

73. Amadieu C, Maccioni L, Leclercq S, Neyrinck AM, Delzenne NM, de Timary P, et al. Liver alterations are not improved by inulin supplementation in alcohol use disorder patients during alcohol withdrawal: A pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. EBioMedicine. 28 avr 2022;80:104033.

74. Irwin C, Khalesi S, Cox AJ, Grant G, Davey AK, Bulmer AC, et al. Effect of 8-weeks prebiotics/probiotics supplementation on alcohol metabolism and blood biomarkers of healthy adults: a pilot study. Eur J Nutr. juin 2018;57(4):1523-34.

75. Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of Lactobacillus rhamnosus GG treatment. PloS One. 2013;8(1):e53028.

76. Zhao W, Hu Y, Li C, Li N, Zhu S, Tan X, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with alcoholism induces anxiety/depression behaviors and decreases brain mGluR1/PKC ε levels in mouse. BioFactors Oxf Engl. janv 2020;46(1):38-54.

77. Xu Z, Liu Z, Dong X, Hu T, Wang L, Li J, et al. Fecal Microbiota Transplantation from Healthy Donors Reduced Alcohol-induced Anxiety and Depression in an Animal Model of Chronic Alcohol Exposure. Chin J Physiol. 31 déc 2018;61(6):360-71.

78. Safety Evaluation of Fecal Microbiota Transplantation in Severe Alcoholic Hepatitis - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05006430

79. A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplant for Alcohol Use Disorder - Bajaj - 2021 - Hepatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31496

80. Pentoxyphilline Versus Fecal Microbiota Therapy in Severe Alcoholic Hepatitis | Cochrane Library [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01590255/full

81. Institute of Liver and Biliary Sciences, India. Fecal Microbiota Therapy in Steroid Ineligible Alcoholic Hepatitis: A Randomized Controlled Trial. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 avr [cité 14 août 2022]. Report No.: NCT05285592. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05285592

82. Institute of Liver and Biliary Sciences, India. A Comparison of Fecal Microbiota Transplantation and Steroid Therapy in Patients With Severe Alcoholic Hepatitis A Randomized Controlled Trial. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 janv [cité 14 août 2022]. Report No.: NCT03091010. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03091010

83. Zuo Z, Fan H, Tang XD, Chen YM, Xun LT, Li Y, et al. Effect of different treatments and alcohol addiction on gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy patients. Exp Ther Med. nov 2017;14(5):4887-95.

84. Wang Z, Liu S, Xu X, Xiao Y, Yang M, Zhao X, et al. Gut Microbiota Associated With Effectiveness And Responsiveness to Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Improving Trait Anxiety. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2022 [cité 4 oct 2022];12. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.719829

85. Mindfulness-Based Stress Reduction and the Microbiome - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01619384

86. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. J Nutr. 1 mai 2017;147(5):727-45.

87. de Wouters d'Oplinter A, Rastelli M, Van Hul M, Delzenne NM, Cani PD, Everard A. Gut microbes participate in food preference alterations during obesity. Gut Microbes. 13(1):1959242.

88. Kleiman SC, Carroll IM, Tarantino LM, Bulik CM. Gut feelings: A role for the intestinal microbiota in anorexia nervosa? Int J Eat Disord. juill 2015;48(5):449-51.

89. Leyrolle Q, Cserjesi R, Mulders MDGH, Zamariola G, Hiel S, Gianfrancesco MA, et al. Specific gut microbial, biological, and psychiatric profiling related to binge eating disorders: A cross-sectional study in obese patients. Clin Nutr. 1 avr 2021;40(4):2035-44.

90. Le rôle caché de notre flore intestinale dans l'addiction | Tribune de Genève [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: https://www.tdg.ch/le-role-cache-de-notre-flore-intestinale-dans-laddiction-833587058361