

# TROUBLES LIÉS À L'USAGE D'ALCOOL : ET SI L'ADDICTION TROUVAIT SON ORIGINE DANS L'INTESTIN ?

LECLERCQ S (1, 2), AMADIEU C (1, 2), STÄRKEL P (3), DE TIMARY P (4), DELZENNE N (5)

**RÉSUMÉ** : L'addiction à l'alcool est une maladie complexe, impliquant à la fois des facteurs sociaux, psychologiques et biologiques. La prise en charge des patients alcoolo-dépendants est difficile car les médicaments actuels ont une efficacité limitée dans le maintien de l'abstinence, et le taux de rechute reste très élevé. Récemment, le microbiote intestinal, un écosystème constitué de milliards de micro-organismes vivant dans notre intestin, est devenu 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 entraîne des modifications importantes de la composition 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, ciblant le microbiote intestinal, dans le traitement de la dépendance à l'alcool.

**MOTS-CLÉS** : *Microbiote intestinal - Perméabilité intestinale - Métabolites - Inflammation - Troubles psychologiques*

## WHAT IS THE ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF ALCOHOL USE DISORDERS?

**SUMMARY** : Alcohol addiction is a complex and multifactorial disease influenced by social, psychological and biological aspects. The current pharmacological drugs used in the management of alcohol dependence have shown only a modest efficacy and the relapse rate remains high in this disease. Recently, the gut microbiota, a huge and dynamic ecosystem made up of billions of microorganisms living in our intestine, has been shown to regulate many important functions for human health. Indeed, the gut microbiota is known to influence our metabolism, our immune system as well as our nervous system with consequences for brain functions, mood and behaviour. We have shown that heavy and chronic alcohol consumption induced important changes in the composition of the gut microbiota. Furthermore, the microbial changes are associated with the severity of depression, anxiety and alcohol craving that are important factors predicting the risk of relapse. This suggests the existence of a gut-brain axis in alcohol dependence and supports the development of new therapeutic alternatives, targeting the gut microbiota, in the management of alcohol dependence.

**KEYWORDS** : *Gut microbiota - Intestinal permeability - Metabolites - Inflammation - Behaviour*

## INTRODUCTION

Les troubles liés à l'usage d'alcool est un réel problème de santé publique dans le monde, avec une prévalence élevée en Europe et, en particulier en Belgique, où ils touchent environ 8 % de la population (2,3 % pour la dépendance). Cette problématique complexe témoigne de difficultés psychologiques et sociales, mais présente également des facettes biologiques qui participent à la perpétuation des habitudes de consommation chez ceux qui en souffrent. Dans le but de répondre à la complexité de la problématique, nous avons ouvert, aux Cliniques universitaires Saint-Luc, une Unité pluridisciplinaire, cogérée par les services d'Hépatogastroentérologie et

de Psychiatrie, qui accueille les patients, en tentant de répondre aux dimensions somatiques et psychosociales de l'affection. Cette équipe clinique est également une équipe de recherche, menant des travaux qui investissent régulièrement la frontière des processus psychiques et biologiques et qui, pour répondre à ces questions, s'appuie sur les compétences de différentes Unités de recherche de l'Université avec qui elle collabore.

De nombreuses études, dans le domaine des neurosciences, se sont intéressées 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 sont particulièrement importants pour décrire les 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. Dès lors, des agents pharmacologiques ciblant ces neurotransmetteurs cérébraux ont été développés pour aider les patients à réduire leur consommation d'alcool. Mais les essais cliniques rapportent des effets thérapeutiques modestes de ces médicaments (2).

(1) Assistante de recherche à l'UCLouvain, Louvain Drug Research Institute et Institute of Neuroscience, Bruxelles, Belgique.

(2) Doctorante à l'UCLouvain, Louvain Drug Research Institute et Institute of Neuroscience, Bruxelles, Belgique.

(3) Chef de Clinique, Service d'Hépatogastroentérologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

(4) Chef de Service de Psychiatrie Adulte, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

(5) Professeur et Investigatrice Principale à l'UCLouvain, Louvain Drug Research Institute, Bruxelles, Belgique.

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 MICROBIOTE INTESTINAL-FOIE-CERVEAU

Le tube digestif renferme  $10^{14}$  de cellules bactériennes qui semblent primordiales pour le bon fonctionnement du système immunitaire, des réactions métaboliques et du système nerveux (3). Cet écosystème bactérien, ci-après appelé «microbiote intestinal», évolue au cours de la vie et est influencé par la génétique de l'hôte, mais également par un grand nombre de facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le style de vie, le stress, la prise d'antibiotiques. L'hôte et son microbiote produisent un large catalogue 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 intestinale, qui passent ensuite dans la circulation sanguine avant d'être métabolisées par le foie et de 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 (ou dysbiose), engendrera des changements de (co-) métabolites et aura des répercussions métaboliques, immunitaires et, éventuellement, comportementales.

## ET SI LE FONCTIONNEMENT DU CERVEAU DÉPENDAIT DE NOS BACTÉRIES INTESTINALES ?

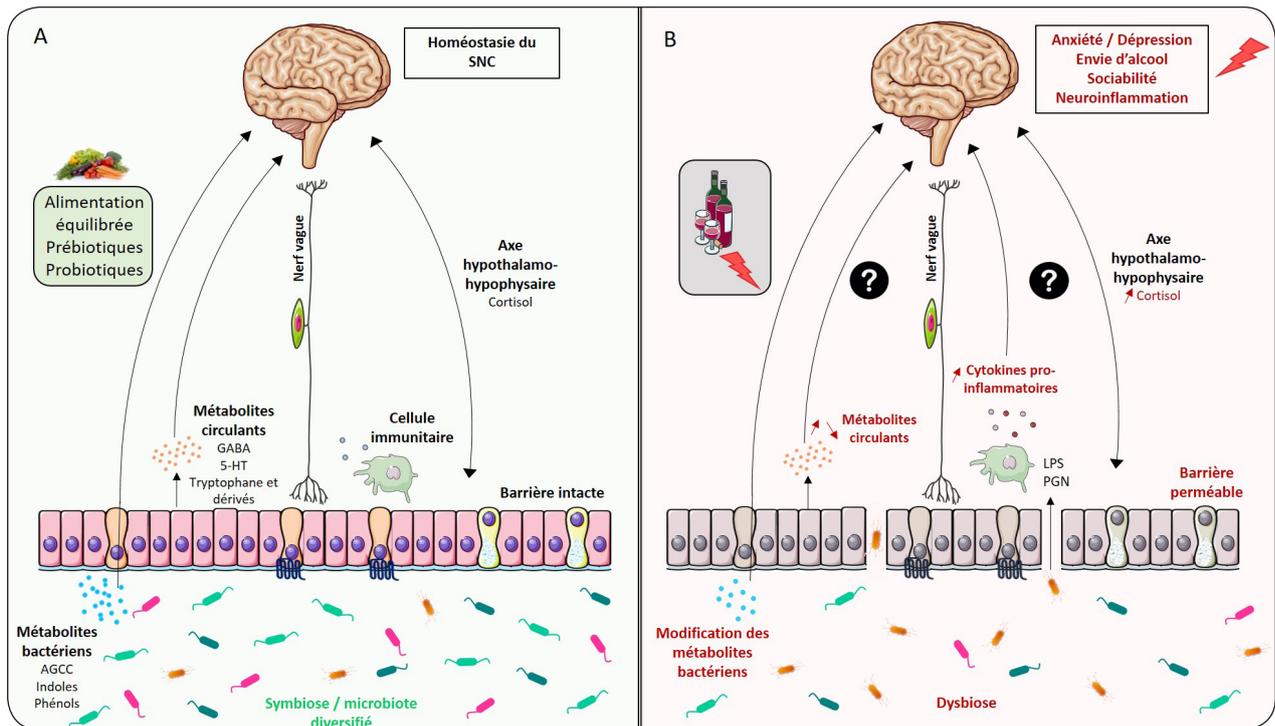
Il est aujourd'hui bien accepté que l'intestin et le cerveau communiquent, de manière constante et bidirectionnelle, grâce à des stimuli neuraux, immunitaires et endocriniens (4). Des études très originales ont prouvé l'effet du microbiote intestinal sur le cerveau grâce à l'utilisation de souris axéniques (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 (5-7). Les souris axéniques présentaient également des modifications de certaines fonctions cérébrales liées aux neurotransmetteurs, à la myélinisation, à la neuro-inflammation (8). Ce modèle de souris ayant peu de relevance clinique, d'autres chercheurs ont montré que l'administration d'antibiotiques, en perturbant le microbiote intestinal des souris, induisait également des anomalies comportementales et cérébrales (9). A l'inverse, l'administration de certaines bactéries bénéfiques, comme *Lactobacillus rhamnosus JB1*, à des souris exerçait des effets antidépresseurs et anxiolytiques et modifiait quantitativement les neurotransmetteurs GABA et glutamate dans certaines zones cérébrales (10,11). Ces effets étaient dépendants de la fonctionnalité du nerf vague, car la bactérie *L. rhamnosus JB1* n'exerçait plus aucun effet psychoactif chez les souris vagotomisées. 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 chez l'homme. Toutefois, une étude assez convaincante, publiée en 2013 et réalisée chez des volontaires sains, a montré, par imagerie à résonance magnétique, que la consommation d'une boisson enrichie en bactéries probiotiques durant 4 semaines modifiait l'activité de certaines zones cérébrales impliquées dans les processus émotionnels et la douleur (12).

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 production de métabolites (par exemple, les acides gras à courte chaîne tels que l'acétate, le propionate et le butyrate qui peuvent exercer un effet antidépresseur), la sécrétion de neurotransmetteurs (GABA, sérotonine, dopamine), et moduler la perméabilité intestinale pour 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 et à 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 (13). Les différentes voies de communication entre l'intestin et le cerveau et les facteurs connus pour les influencer sont illustrés dans la **Figure 1**.

**Figure 1. A.** Il existe plusieurs voies de communication directes et indirectes potentielles permettant l'interaction entre le microbiote intestinal, les métabolites bactériens et le cerveau, notamment les voies endocrinienne (via le cortisol), immunitaire (via les cytokines pro- et anti-inflammatoires) et neurale (via le nerf vague).

**B.** La consommation chronique d'alcool a été associée à une modification de la composition du microbiote et des métabolites bactériens ainsi qu'à une augmentation de la perméabilité de l'intestin. Ceci favorise le passage de composés bactériens (LPS, PGN) dans la circulation sanguine, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires. Ceci pourrait être à l'origine des modifications comportementales (anxiété, dépression, envie d'alcool) observées chez les patients alcoolo-dépendants.



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

## LE MICROBIOTE INTESTINAL DES PATIENTS ALCOOLIQUES ET SON LIEN AVEC LES SYMPTÔMES DÉPRESSIFS ET ANXIEUX

Des études réalisées à l'UCLouvain 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 (14-16). Nous avons mesuré à la fois, la perméabilité de l'intestin, la composition (type de bactéries) et la fonction (type de métabolites) du microbiote intestinal de patients alcoolo-dépendants hospitalisés pour une cure de désintoxication de 3 semaines, ainsi que les symptômes psychologiques fréquemment observés chez ces patients tels que la dépression, l'anxiété et l'appétence à l'alcool. Les patients ont pu être séparés en deux groupes : ceux présentant une perméabilité intestinale élevée, et ceux présen-

tant une perméabilité intestinale basse, c'est-à-dire similaire à celle des sujets sains, et 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 des modifications de métabolites bactériens. Par exemple, une diminution drastique de la famille des *Ruminococcaceae*, 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. De manière remarquable, à la fin du sevrage d'alcool, 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. Ces résultats nous ont permis de suggérer un lien important entre l'intestin et le cerveau chez les patients alcoolodépendants 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 LE DÉVELOPPEMENT DE 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». A 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 (17). Des signes de dépression sont apparus chez les souris 3 semaines après avoir été inoculées avec le microbiote intestinal de sujets dépressifs (18). Concernant l'alcoolodépendance, une première étape a été franchie par des chercheurs français qui ont montré qu'un microbiote dysbiotique contribuait significativement au développement des altérations hépatiques associées à l'abus d'alcool (19). 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, étaient principalement dus aux bactéries du genre *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 produits par les bactéries. La

prochaine étape serait de transplanter un microbiote de patients alcooliques 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 (20) 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 (bactéries bénéfiques) 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 (21). L'administration de probiotiques VSL#3 (un mélange de 8 souches bactériennes) à des patients cirrhotiques a permis de réduire

leurs taux plasmatiques de cytokines inflammatoires (22). Alors que les probiotiques sont des micro-organismes vivants, la modulation du microbiote intestinal peut se faire via une autre approche, basée sur l'utilisation de prébiotiques. Les prébiotiques sont des fibres alimentaires qui servent de substrats nutritifs à certaines bactéries présentes dans l'intestin, et qui confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte. On s'attend à influencer l'abondance d'un plus grand nombre de bactéries, dont *Faecalibacterium prausnitzii*, via l'approche prébiotique comparée à l'ingestion de probiotiques. Les prébiotiques ayant montré le plus d'effets en santé humaine sont les fructanes de type oligosaccharides, retrouvés dans certains fruits et légumes. Ils exercent leurs effets bénéfiques via différents mécanismes, dont la production de métabolites bactériens spécifiques, comme les acides gras à courte chaîne, la baisse du pH intestinal pour inhiber la croissance des pathogènes, et le renforcement de la barrière intestinale. A l'heure actuelle, l'utilisation des fibres prébiotiques pour moduler l'axe intestin-foie et l'axe intestin-cerveau a été investiguée principalement chez l'animal (23). Chez les rongeurs soumis à une exposition chronique d'alcool, les fibres ont permis de réduire la perméabilité intestinale et les altérations hépatiques induites par l'alcool. Des changements de l'expression cérébrale du récepteur au glutamate et du facteur neurotrophique BDNF ont été observés chez des rats supplémentés en prébiotiques. Une étude humaine rapporte que l'ingestion de fibres pendant 3 semaines a diminué le taux de cortisol salivaire (un marqueur de stress) et modifié les capacités attentionnelles chez des volontaires sains (24).

Dans ce contexte, nous réalisons actuellement, 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 alcoolo-dépendants 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 bien souvent 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. Etant donné la capacité des bactéries intestinales à influencer, à distance, le fonctionnement des organes tels que le foie et le cerveau, 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.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gilpin NW, Koob GF.— Neurobiology of alcohol dependence. *Alcohol Res Health*, 2008, **31**, 185–195.
2. Johnson BA.— Update on neuropharmacological treatments for alcoholism : scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol*, 2008, **75**, 34–56.
3. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al.— Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 2012, **336**, 1262–1267.
4. Cryan JF, Dinan TG.— Mind-altering microorganisms : the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2012, **13**, 701–712.
5. 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**, 255–264.
6. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al.— Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry*, 2014, **19**, 146–148.
7. Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al.— Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, 2011, **60**, 307–317.
8. 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**, 5–25.
9. Bercik P, Denou E, Collins J, et al.— The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, **141**, 599–609.
10. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al.— Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**, 16050–16055.

11. Janik R, Thomason LAM, Stanisz AM, et al.— Magnetic resonance spectroscopy reveals oral Lactobacillus promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *NeuroImage*, 2016, **125**, 988–995.
12. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al.— Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, **144**, 1394–1401, 1401-1404.
13. Dantzer R, Kelley KW.— Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*, 2007, **21**, 153–160.
14. Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, et al.— Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, **111**, E4485–E4493.
15. Leclercq S, De Saeger C, Delzenne N, et al.— Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**, 725–733.
16. Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM, et al.— Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun*, 2012, **26**, 911–918.
17. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al.— Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 2013, **341**, 1241214.
18. Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al.— Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*, 2016, **21**, 786–796.
19. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al.— Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*, 2016, **65**, 830–839.
20. de Timary P, Cani PD, Duchemin J, et al.— The loss of metabolic control on alcohol drinking in heavy drinking alcohol-dependent subjects. *PLoS One*, 2012, **7**, e38682.
21. Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al.— Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury : a pilot study. *Alcohol*, 2008, **42**, 675–682.
22. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, et al.— Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*, 2005, **39**, 540–543.
23. Leclercq S, Stärkel P, Delzenne NM, de Timary P.— The gut microbiota : A new target in the management of alcohol dependence? *Alcohol*, 2019, **74**, 105–111.
24. Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, et al.— Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, **232**, 1793–1801.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Ph Leclercq, Service de Gastro-Entérologie, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique.  
Email : philippe.leclercq@chuliege.be