

ARTICLE ORIGINAL de RECHERCHE

Devant. Psychiatrie, 27 mars 2019 Sec. Troubles de l'humeur

Volume 10 - 2019

| <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00164>

Cet article fait partie du sujet de recherche

Psychiatrie du mode de vie

[Voir tout 19 Articles](#)

Effets des probiotiques sur la réactivité cognitive, humeur, et la qualité du sommeil



Angela Marotta^{1,2*} Eleonora Sarno^{3†} Antonio Del Casale^{4†} Marco Pane⁵ Luca Mogna⁵ Angela Amoruso⁵ Giovanna E. Felis³ Mirta Fiorio^{1*}

- ¹Département des neurosciences, de la biomédecine et des sciences du mouvement, Université de Vérone, Vérone, Italie
- ²Unité de neurologie, Département de neurosciences, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Vérone, Italie
- ³Département de biotechnologie, Université de Vérone, Vérone, Italie
- ⁴Département Open Innovation, Microbion SRL, Vérone, Italie
- ⁵BIOLAB RESEARCH SRL, Novara, Italie

La démonstration récente que l'administration de probiotiques a des effets positifs sur l'état d'humeur dans les populations saines suggère son rôle possible en tant que traitement d'appoint pour la dépression dans les populations cliniques et en tant que stratégie non invasive pour prévenir l'état d'humeur dépressif chez les individus en bonne santé. La présente étude élargit les connaissances actuelles sur les effets bénéfiques des probiotiques sur le bien-être psychologique, tels que mesurés par les changements d'humeur (par exemple, la réactivité cognitive à la tristesse, la dépression et l'anxiété), les dimensions de la personnalité et la qualité du sommeil, qui ont été considérés comme liés à l'humeur. Pour cette étude à double insu et contrôlée par placebo, 38 volontaires sains assignés à un groupe expérimental ou témoin ont supposé une dose quotidienne d'un mélange probiotique (contenant *Lactobacillus fermentum* LF16, *L. rhamnosus* LRO6, *L. plantarum* LPO1 et *Bifidobacterium longum* BLO4) ou un placebo, respectivement, pendant 6 semaines. L'humeur, les dimensions de la personnalité et la qualité du sommeil ont été évaluées quatre fois (avant le début de l'étude, à 3 et 6 semaines et à 3 semaines de sevrage). Une amélioration significative de l'humeur a été observée dans le groupe expérimental, avec une réduction de l'état d'humeur dépressif, de la colère et de la fatigue, et une amélioration de la qualité du sommeil. Aucune différence entre les groupes n'a été constatée. Ces résultats corroborent l'effet positif des probiotiques sur l'état d'humeur et suggèrent que l'administration de probiotiques peut améliorer le bien-être psychologique en améliorant les aspects de l'humeur et de la qualité du sommeil.

Introduction

L'intestin et le cerveau communiquent entre eux via l'axe intestin-cerveau, une voie spécifique qui implique les systèmes neuronal, endocrinien et immunitaire (1-4). Le microbiote intestinal joue un rôle crucial dans cette communication bidirectionnelle, car il peut influencer l'humeur et les fonctions cognitives en produisant des précurseurs de neurotransmetteurs qui atteignent le cerveau par les systèmes nerveux endocrinien et autonome où ils régulent le niveau de neurotransmetteurs spécifiques (5, 6).

On a émis l'hypothèse que la modification de l'environnement microbien au moyen de probiotiques, par exemple, peut aider à améliorer l'humeur et les fonctions cognitives. Cette hypothèse est étayée par des études utilisant des modèles animaux. Li et al. (7) ont trouvé une amélioration de la mémoire spatiale et de la résolution de problèmes chez les rats après la supplémentation en probiotiques. D'autres études utilisant des modèles de rongeurs ont montré des effets bénéfiques des probiotiques sur l'anxiété et la dépression (8, 9). La recherche impliquant des participants humains est encore rare. Parmi la littérature existante sur ce sujet, certaines études n'ont montré aucun effet des probiotiques sur l'humeur (10), mais d'autres ont trouvé des données prometteuses. Par exemple, une étude IRMf récente a démontré que 4 semaines de consommation de probiotiques réduisaient l'activité des régions du cerveau impliquées dans le traitement émotionnel (11). De plus, une étude récente en triple aveugle, randomisée et contrôlée par placebo a montré une réactivité cognitive réduite à l'humeur triste après une intervention de 4 semaines avec des probiotiques multi-espèces (12). La qualité du sommeil semble également bénéficier de la supplémentation en probiotiques. Takada et al. (13) ont signalé une amélioration de la qualité du sommeil chez les étudiants universitaires pendant une période de stress croissant après 11 semaines de consommation de probiotiques. Les effets bénéfiques des probiotiques ont également été rapportés dans des études impliquant des populations cliniques. Par exemple, Rao et al. (14) ont constaté que l'anxiété chez les patients atteints du syndrome de fatigue chronique était réduite après 2 mois de prise de probiotiques. Dans l'ensemble, ces études suggèrent que l'administration de probiotiques pourrait être utilisée pour améliorer l'humeur et les fonctions cognitives (par exemple, le traitement émotionnel).

L'objectif de la présente étude exploratoire était d'étendre nos connaissances actuelles sur les effets bénéfiques des probiotiques sur le bien-être psychologique en étudiant différents aspects de l'humeur (par exemple, la réactivité cognitive à l'humeur triste, la dépression et l'anxiété) et diverses dimensions de la personnalité liées à l'humeur, y compris l'optimisme, le pessimisme et la motivation. En outre, nous avons étudié les effets potentiels des probiotiques sur la qualité du sommeil, qui est également connu pour affecter l'humeur (15). Conformément aux résultats précédents, nous nous attendions à une amélioration de l'humeur uniquement dans le groupe ayant reçu les probiotiques. De plus, nous avons émis l'hypothèse d'une amélioration de la qualité perçue du sommeil et des dimensions de la personnalité connues pour être liées à l'anxiété et à la dépression.

L'examen des façons dont les probiotiques influencent l'humeur, les traits de personnalité et le sommeil peut aider à mieux comprendre la relation entre l'intestin et le cerveau et à développer de nouvelles applications pour le bien-être psychologique.

Matériaux et méthodes

Les participants ont été recrutés parmi les étudiants de l'Université de Vérone (Italie) où l'enquête a eu lieu et où les données ont été collectées. Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué avec G-Power 3.1 (16), en tenant compte de l'interaction du test *F* entre deux groupes (expérimental et témoin) et quatre sessions d'évaluation (T₀, T₁, T₂, T₃) (voir la procédure pour plus de détails). En supposant a priori une taille d'effet moyenne de 0,25 (17), une probabilité d'erreur α de 0,05 et une puissance (probabilité d'erreur de 1- β) de 0,90, la taille totale de l'échantillon résultante est de 30. Nous avons recruté plus de participants pour éviter une réduction de la puissance statistique due à des abandons potentiels.

Trente-huit hommes et femmes adultes se sont portés volontaires pour l'étude (13 femmes, âge moyen \pm écart-type, 22,00 \pm 3,02, tranche d'âge, 19-33 ans). Le critère d'inclusion était un âge compris entre 18 et 35 ans. Les critères d'exclusion étaient les suivants : troubles psychiatriques ou neurologiques, maladie cœliaque, intolérance au lactose, allergies ou autres maladies persistantes (c.-à-d. syndrome du côlon irritable, diabète, colite ulcéreuse, etc.) ou traitement antibiotique récent (c.-à-d. <3 mois avant le début de l'étude). Les participants qui fumaient plus de 10 cigarettes par jour ont été exclus.

Les participants ont été sélectionnés par le biais d'entretiens structurés par trois expérimentateurs (MF, AM, ES) qui ont recueilli des données sur la démographie et l'activité physique. Afin de tenir compte des biais potentiels dus au syndrome prémenstruel, les femmes ont également été interrogées sur leurs changements physiques et émotionnels mensuels.

Les participants ont été assignés à recevoir des probiotiques ou un placebo au moyen d'une méthode de randomisation stratifiée. Étant donné que la quantité d'activité physique peut influencer les fonctions cognitives, l'humeur et la qualité du sommeil (18, 19), nous avons pris en compte cette covariable dans le processus de randomisation. Plus précisément, nous avons appliqué la méthode de randomisation stratifiée pour répondre au besoin d'équilibrer les groupes pour la quantité d'activité physique (20, 21). En suivant cette méthode, les participants ont été stratifiés en deux blocs (hauts et bas) de 19 participants chacun en fonction de la quantité d'activité physique. Plus précisément, selon la valeur moyenne de l'activité physique par semaine de l'ensemble de l'échantillon ($2,87 \pm 0,99$ h), le bloc de Highs a été constitué de participants avec plus de 2,87 h par semaine et le bloc de Lows a été fait de participants avec <2,87 h par semaine). Ensuite, les participants ont été assignés au groupe expérimental ou témoin au moyen d'une simple randomisation à travers une liste générée par ordinateur qui garantit le même nombre de sujets et une activité physique équivalente par type d'intervention. De cette façon, la taille de l'échantillon et la quantité d'activité physique ont été équilibrées dans le groupe expérimental et le groupe témoin. Après randomisation, nous avons confirmé que le niveau d'activité physique était équilibré entre les deux groupes [$t_{(34)} = 1,031, p = 0,310$]. Deux expérimentateurs (MA et ES) ont recruté des participants, générée la séquence d'attribution aléatoire et assigné les participants aux interventions. Les expérimentateurs et les participants ont été aveuglés pour l'attribution des groupes.

L'étude a été menée selon les principes exprimés dans la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital de Vérone (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, AOUI Verona, 766CESC). Le consentement éclairé écrit a été obtenu avant le début de l'étude. Le protocole est enregistré en ClinicalTrials.gov avec le numéro ID: NCT03539263. Le protocole complet de l'essai peut être consulté sur demande auprès de Probiotical S.p.A. et auprès de l'investigateur principal MF.

Procédure

Le produit probiotique ou le placebo a été administré pendant 6 semaines, suivi d'une période de sevrage de 3 semaines pour une durée totale de 9 semaines. Le groupe expérimental a reçu 42 sachets du produit (un pour chaque jour), chacun contenant 4×10^9 unité formant colonie/unité fluorescente active (UFC/AFU) 2,5 g de poudre lyophilisée du mélange probiotique contenant *Lactobacillus fermentum* LF16 (DSM 26956), *L. rhamnosus* LR06 (DSM 21981), *L. plantarum* LP01 (LMG P-21021) et *Bifidobacterium longum* BL04 (DSM 23233) (Probiotical S.p.A., Novara, Italie).

Le mélange a été composé de souches probiotiques disponibles dans le commerce largement utilisées pour les formulations de compléments alimentaires.

Les matériaux de l'étude ont été analysés par Biolab Research S.r.l., Novara, Italie, par cytométrie en flux (ISO 19344:2015 IDF 232:2015, $> 4 \times 10^9$ AFU) et la méthode de numération sur plaque (Biolab Research Method 014-06, $> 4 \times 10^9$ UFC) pour confirmer le nombre de cellules cibles. Le groupe témoin a reçu 42 sachets de placebo, chacun contenant 2,5 g de maltodextrine sous forme de poudre. La poudre placebo était indiscernable de la poudre de probiotiques dans la couleur, le goût et l'odeur, mais ne contenait aucune bactérie probiotique. Les participants ont été invités à dissoudre la poudre dans de l'eau ou du lait et à la boire le matin avec le petit-déjeuner.

Une application mobile développée *ad hoc* (AgendaQR, Bussola Labs, Vérone, Italie) a été installée sur les téléphones des participants au début de l'étude ; Le respect du protocole de l'étude a été facilité par un rappel quotidien de prendre le produit probiotique ou le placebo et de scanner le code QR attaché au sachet. Si un participant ne parvenait pas à scanner le code, l'application conservait un registre de la réception quotidienne manquée.

Tous les participants ont rempli une batterie complète de questionnaires psychologiques (voir le paragraphe suivant pour plus de détails) à quatre moments: avant la prise du produit probiotique ou du placebo (ligne de base) (T0), à 3 (T1) et 6 (T2) semaines après la première prise, puis à 3 semaines de sevrage (T3). Le logiciel E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, PA, États-Unis) a été utilisé pour présenter les questionnaires et enregistrer les réponses. Chaque séance a duré environ 45 minutes.

Questionnaires Measuring Mood-Related Aspects

Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised Test

The primary outcome of our study was the difference in the scores at the Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised test (LEIDS-R) ([22](#)) between the experimental and control groups. The LEIDS-R is a self-report questionnaire that tests cognitive reactivity to sad mood, which is an index of cognitive vulnerability to depression. It consists of 34 items describing different situations. Before answering the items, participants are asked to take a few minutes to imagine their feelings and thoughts when they experience a sad mood. They then rate how much each item applies to themselves on a 5-point scale ranging from 0 (*not at all*) to 4 (*very strongly*). Of note, the experimenter emphasizes that each item describes a situation happening on *a day that is not good, but you don't feel depressed*. The LEIDS-R consists of 6 subscales: Hopelessness/Suicidality (5 items), Acceptance/Coping (6 items), Aggression (5 items), Control/Perfectionism (6 items), Risk aversion (6 items), and Rumination (6 items). The total score for each subscale is obtained by adding the scores from the corresponding item. The range of the total score for the Aggression and Hopelessness/Suicidality subscales is from 0 to 20. The range of

the total score for the other three scales is from 0 to 24. The higher the total subscale score, the higher the vulnerability to the assessed dimension.

State Trait Anxiety Inventory

The State Trait Anxiety Inventory, STAI, (23) is a self-report questionnaire that measures the presence and severity of current symptoms of anxiety and the propensity to be anxious (24). There are separate subscales for two anxiety components: state anxiety (STAI—form Y1) and trait anxiety (STAI—form Y2). Each subscale contains 20 items. The STAI—Y1 measures the current anxiety state by asking participants to rate how they actually feel (e.g., calm, tense, worried) on an intensity scale from 1 (*not at all*) to 4 (*very much so*). The STAI—Y2 measures the propensity to anxiety by asking participants to rate how they generally feel in their life (e.g., confident) on a frequency scale from 1 (*almost never*) to 4 (*almost always*). The total score for each subscale is obtained by adding the scores of all items. The score for the anxiety-absent items are reversed. The range of the total score for each subscale is 20–80, wherein the higher the score, the higher the degree of state or trait anxiety. Scores of 39–40 have been defined as a cut-off for clinically relevant symptoms of state anxiety (24).

Beck Depression Inventory

The Beck Depression Inventory, BDI-2 (25), is a self-report questionnaire that measures the occurrence and severity of current depressive symptoms. It consists of 21 groups of sentences describing different depression-related feelings and thoughts (e.g., self-dislike, loss of interest, irritability, changes in sleep pattern). Participants are asked to choose the statement from a group of sentences that best describes how they have been feeling in the past 2 weeks including the current day. Each statement corresponds to a specific severity score (range, 0–3). The total score is obtained by adding the statement scores (range, 0–63), wherein the higher the total score, the higher the severity of depressive state (minimal depression, 0–13; mild depression, 14–19; moderate depression, 20–28; severe depression, 29–63).

Profile of Mood State

The Profile of Mood State, POMS, (26) is a self-report questionnaire that assesses mood. It consists of 58 items (words or sentences) that describe feelings that people usually have. For each item, participants rate on a 5-point scale from 0 (*not at all*) to 4 (*extremely*) how they have been feeling the past week including the current day. The items are grouped in 6 subscales: Tension (9 items), Depression (15 items), Anger (12 items), Fatigue (7 items), Confusion (7 items), and Vigor (8 items). The Vigor scale is in inverted relationship with the other scales since it assesses positive feelings (e.g., to be lively, active, energetic). The total score for each scale is obtained by adding the related item, wherein the higher the total score of the scale, the higher the level of the related mood.

Sleep Quality Questionnaire

Pittsburgh Sleep Quality Index

The Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI, (27, 28) is a self-report questionnaire that assesses sleep quality for the majority of days and nights in the past months. It consists of 19 questions. The first four investigate usual bedtime, the number of minutes needed to fall asleep, the usual getting up time, and the hours of sleep per night. The other questions are related to other aspects of sleep quality rated on scales appropriate for the specific question. The items are weighted on a 0–3 interval scale and grouped in seven

component scores (i.e., subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, use of sleeping medication, daytime dysfunction, sleep duration, habitual sleep efficiency). A global PSQI score (range, 0–21) is obtained by adding up the component scores, wherein the lower the PSQI global score, the better the sleep quality.

Questionnaires Measuring Personality-Related Aspects

Temperament and Character Inventory

The Temperament and Character Inventory, TCI, (29) is a self-report, true-false questionnaire that measures two components of personality: temperament and character. Temperament refers to automatic responses to perceptual stimuli likely reflecting heritable biases in information processing (29). It consists of four dimensions: novelty seeking (system of behavioral activation), harm avoidance (system of behavioral inhibition), reward dependence (system for maintenance of ongoing behavior), and persistence (system of partial reinforcement and active behavior despite fatigue and frustration). Based on the psychobiological model of personality (29), each dimension is related to specific neurotransmitters: dopamine for novelty seeking; GABA and serotonin for harm avoidance; noradrenaline and serotonin for reward dependence, and glutamate and serotonin for persistence. Character refers to dimensions determined by the environment rather than by inheritance. These dimensions regulate the cognitive processes of perception and emotion defined by the person's temperament (30). The character dimensions are: self-directedness (identification with autonomous self and ability to solve situations); cooperativeness (extent to which other people are viewed as part of the self); and self-transcendence (identification with a unity of all things). Based on this model of personality, the TCI consists of 240 items grouped on four temperament scales (40 items for novelty seeking; 35 for harm avoidance; 24 for reward dependence; 8 for persistence) and three character scales (44 items for self-directedness; 42 for cooperativeness; 33 for self-transcendence). The total score for each scale is obtained by adding the related items (range of total scores: novelty seeking, 0–40; harm avoidance, 0–35; reward dependence, 0–24; persistence, 0–8; self-directedness, 0–44; cooperativeness, 0–42; self-transcendence 0–33). The higher the total score, the higher the level of the personality dimension described by the scale.

Cope Orientation to the Problems Experienced—New Italian Version

The Cope Orientation to Problem Experienced—New Italian Version, COPE-NIV, (31) is a self-report questionnaire that measures coping strategies: the cognitive and behavioral strategies people use to manage stressful situations (32). The COPE-NIV consists of 60 items that describe different coping strategies. Participants are asked to rate each item on a frequency scale from 1 (*I usually don't do this*) to 4 (*I usually do this*). The items are grouped in five essentially independent components: social support (12 items), avoidance strategies (16 items), positive attitude (12 items), problem solving (12 items), and turning to religion (8 items). The total score for the subscales is obtained by adding the corresponding item scores. The higher the total subscale score, the higher the frequency in adopting the coping strategy described by that subscale.

Behavioral Inhibition System and Behavioral Activation System Scale

The Behavioral Inhibition and Behavioral Activation Scale, BIS/BAS, (33) is a self-report questionnaire that measures an individual's sensitivity to behavioral inhibition and behavioral activation systems. The behavioral inhibition system (BIS) mediates responses to potential punishment and suppresses behavior that is expected to lead to threat, punishment or non-reward (34). Conversely, the behavioral activation or approach system mediates responses to rewards expectancy (34) and facilitates behavior

that brings the person closer to expected rewards. The BIS/BAS scale consists of 24 items grouped in four subscales: BIS (7 items), BAS Drive (4 items), BAS Fun seeking (4 items), and BAS Reward responsiveness (5 items). Four items serve as control. Participants rate how much each statement describes themselves from 0 (*It does not describe me at all*) to 5 (*It completely describes me*). The total score for each scale is obtained by adding the items of the respective scale; the total BIS score ranges from 1 to 35 and the total BAS score ranges from 1 to 65. The higher the total score, the higher the sensitivity of behavioral inhibition and behavioral activation systems.

Life-Orientation Test-Revisited

The Life Orientation Test-revisited, LOT-R, (35) is a self-report measure of dispositional optimism and pessimism. It consists of 10 items: 3 are worded positively; 3 are worded negatively; and 4 are control items. Participants rate their agreement with each item on a 5-point scale from 0 (*strongly disagree*) to 4 (*strongly agree*). The LOT-R total score is obtained by adding all items except the 4 control items. The three negatively worded items are related to pessimism and are reverse scored. The LOT-R total score ranges from 0 to 24. The higher the total score, the higher the degree of optimism (high optimism, 19–24; moderate optimism, 14–18; low optimism, 0–13).

Data Analyses

Distribution of age and gender was analyzed with an independent sample *t*-test and a chi-square test, respectively. Questionnaire data were first checked for normality by means of the Shapiro–Wilk test ($p > 0.05$). Since the data were not normally distributed, non-parametric tests were used. The Friedman test was used to compare questionnaire scores across time points (T₀, T₁, T₂, T₃) separately for each group (experimental and control). *Post-hoc* comparisons were performed using the Wilcoxon signed-rank test. Bonferroni correction was applied and the adjusted critical level of significance for multiple comparisons was set at $p < 0.017$. The Mann–Whitney *U*-test was used to compare questionnaire scores between-groups. $P < 0.05$ were considered statistically significant. Spearman correlations were used to explore the relationship between mood and sleep quality, separately for each group. Mean and standard deviation of questionnaire data are reported in [Tables S1, S2](#).

Results

Nineteen participants assumed probiotics and made up the experimental group (7 women, mean age \pm SD, 21.47 ± 2.22 years); 19 participants received placebo and made up the control group (6 women, mean age, 22.53 ± 3.64 years). One subject from the experimental group and four subjects from the control group did not complete the study because they underwent therapeutic interventions with antibiotics. The final study sample was 33 subjects: 18 in the experimental group (7 women, mean age, 21.61 ± 2.2 years) and 15 in the control group (5 women, mean age, 21.67 ± 2.19 years). The two groups did not differ by age [$t_{(31)} = -0.115$, $p = 0.909$] or gender distribution [$\chi^2(1) = 0.109$, $p = 0.741$].

Recruitment started 28 November 2016 and follow-up finished 15 June 2017.

Mood-Related Aspects

Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised Test

No significant time effect on the total score and subscale scores of the LEIDS-R was noted for the experimental and the control group. There was a significant between-group difference in the *acceptance* subscale scores at 6 weeks (T2). This difference was due to the higher scores recorded in the experimental group (mean \pm SD, 5.33 ± 5.11) as compared to the control group (mean \pm SD, 2.93 ± 3.51) ($Z = -2.162$, $p = 0.031$, effect size = -0.376) (Figure 1).

Figure 1

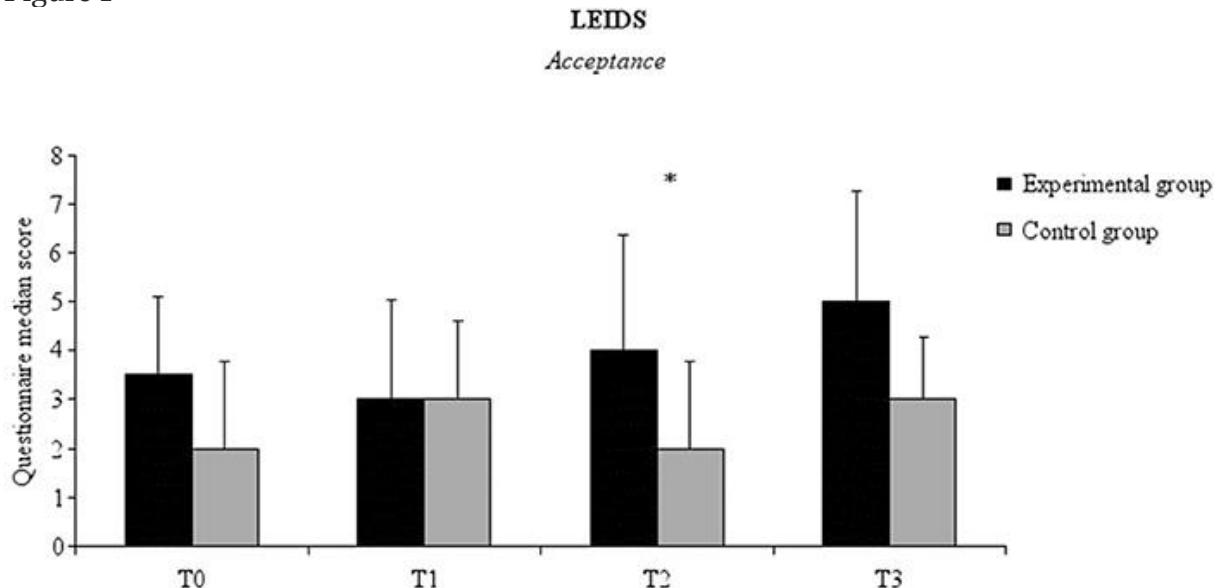


FIGURE 1. Median LEIDS-R score, Acceptance subscale for the experimental (black columns) and the control (gray columns) groups at all-time points. Error bars represent 95% Confidence Interval. Asterisks indicate between-groups significant differences ($p < 0.05$).

State Trait Anxiety Inventory

No significant time effect on STAI scores in the experimental and the control group was found: STAI-Y1 (state anxiety) (experimental group, $p = 0.612$; control group, $p = 0.412$) and STAI-Y2 (trait anxiety) (experimental group, $p = 0.161$; control group, $p = 0.085$). Moreover, there were no between-group differences in STAI-Y1 (all time points, $p > 0.218$) and STAI-Y2 (all time points, $p > 0.436$). The state and trait dimensions of anxiety remained constant in both groups at all four time points, discarding a potential effect of probiotics intake on both anxiety components.

Beck Depression Inventory

No significant time effect on BDI-2 scores in the experimental ($p = 0.137$) and the control group ($p = 0.409$) was found; there were no between-group differences at any of the four time points (all time points, $p > 0.383$). Probiotics intake had no effect on depressive symptoms as assessed by the BDI-2.

Profile of Mood State

A significant time effect on the *depression* subscale scores for the experimental group [$\chi^2_{(3)} = 12.43$, $p = 0.006$] was found. *Post-hoc* comparisons with Wilcoxon signed rank test (after Bonferroni correction, $p < 0.017$) showed that this result was due to lower scores after 6 weeks of treatment (T2) (mean \pm SD, 6.22 ± 7.26) compared to baseline (T0) (mean \pm SD, 11.00 ± 9.45) ($Z = -2.596$, $p = 0.009$, effect size = -0.433). Moreover,

the effect was maintained after 3 weeks of washout, as revealed by a significant difference between T3 (mean \pm SD, 5.67 ± 7.15) and T0 ($Z = -2.452$, $p = 0.014$, effect size = -0.409). These results suggest that the experimental group experienced a reduction in depressive mood state and that this effect remained nearly stable after 3 weeks of washout ([Figure 2A](#)).

Figure 2

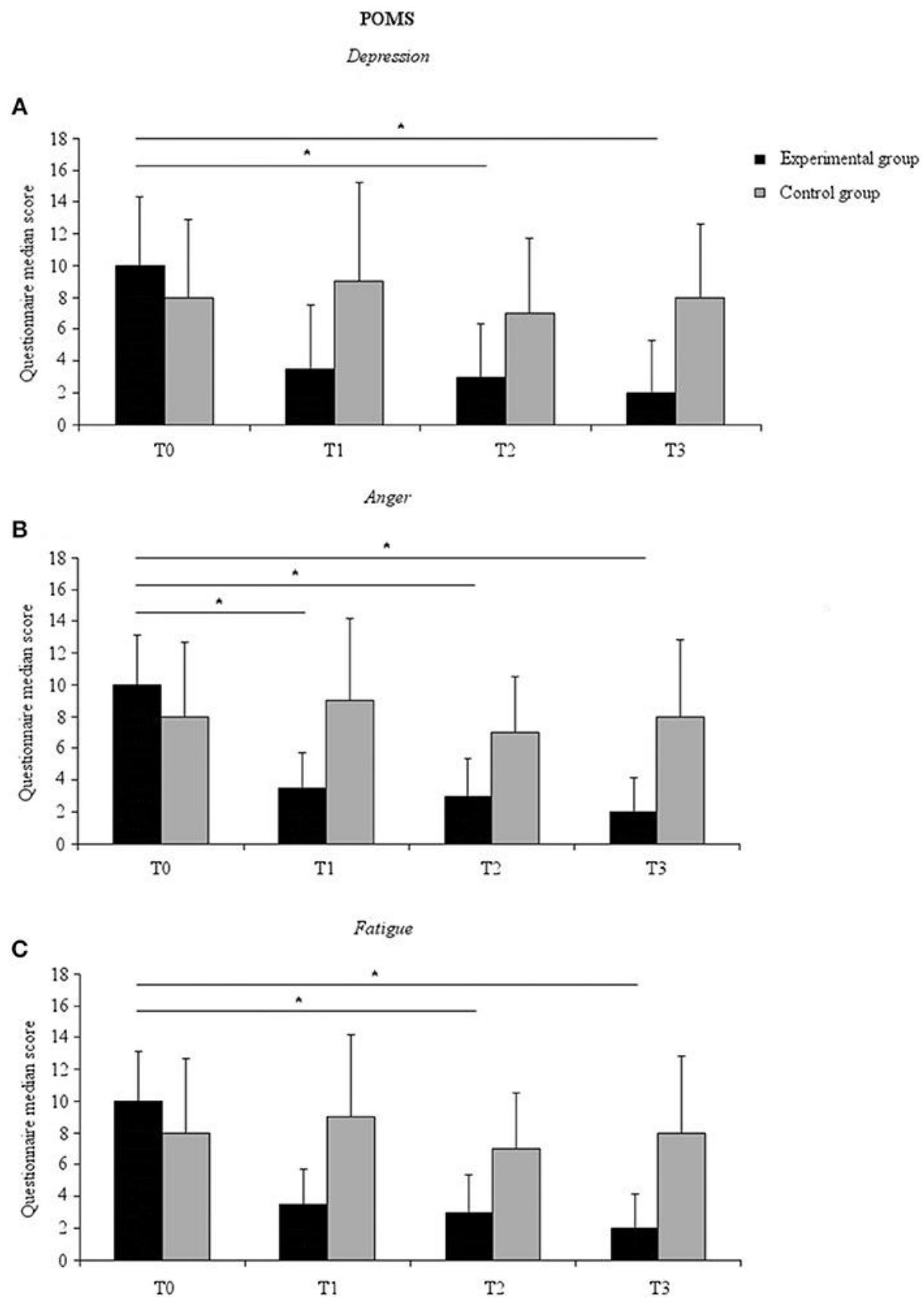


FIGURE 2. Median POMS subscale score for the experimental (black columns) and the control (gray columns) groups at all-time points. (A) Depression subscale; (B) Anger subscale; (C) Fatigue subscale. Error bars represent 95% confidence interval. Asterisks indicate within-groups significant differences (Bonferroni corrected $p < 0.017$).

A significant time effect [$\chi^2_{(3)} = 17.52, p = 0.001$] was also found on the *anger-hostility* scale scores for the experimental group. *Post-hoc* comparisons showed that this effect was due to lower scores after 3 weeks of probiotics intake (T1) (mean \pm SD, 6.56 ± 4.87) compared to baseline (T0) (mean \pm SD, 10.39 ± 6.79) ($Z = -2.695, p = 0.007$, effect size = -0.449), and after 6 weeks of probiotics intake (T2) (mean \pm SD, 6.78 ± 5.11) compared to baseline ($Z = -2.411, p = 0.016$, effect size = -0.402), as well as after 3 weeks of washout (T3) (mean \pm SD, 5.28 ± 4.66) compared to baseline ($Z = -2.921, p = 0.003$, effect size = -0.487) (Figure 2B).

A significant time effect was noted for the *fatigue* subscale scores [$\chi^2_{(3)} = 11.75, p = 0.008$]. This effect was due to a lower score at T2 (mean \pm SD, 7.06 ± 4.24) compared to T0 (mean \pm SD, 8.89 ± 4.30) ($Z = -2.802, p = 0.005$, effect size = -0.467) and at T3 (mean \pm SD, 5.33 ± 4.12) compared to T0 ($Z = -2.556, p = 0.011$, effect size = -0.426) (Figure 2C). A significant time effect was also observed for the subscale *confusion* [$\chi^2_{(3)} = 14.45, p = 0.003$]. This effect was not further confirmed at *post-hoc* analysis, however ($p > 0.022$ for all comparisons). No significant time effect on any of the subscales for the control group. Finally, no between-group differences were found ($p > 0.079$ all-time points and subscales).

Sleep Quality

Pittsburgh Sleep Quality Index

A significant time effect in the experimental group [$\chi^2_{(3)} = 12.16, p = 0.007$] was found. *Post-hoc* comparisons showed that this effect was due to lower scores after 6 weeks of probiotics intake (T2) (mean \pm SD, 4.00 ± 1.64) compared to baseline (T0) (mean \pm SD, 5.61 ± 2.17) ($Z = -2.820, p = 0.005$, effect size = -0.470) (Figure 3). No significant time effect was noted for the control group nor were between-group differences found.

Figure 3

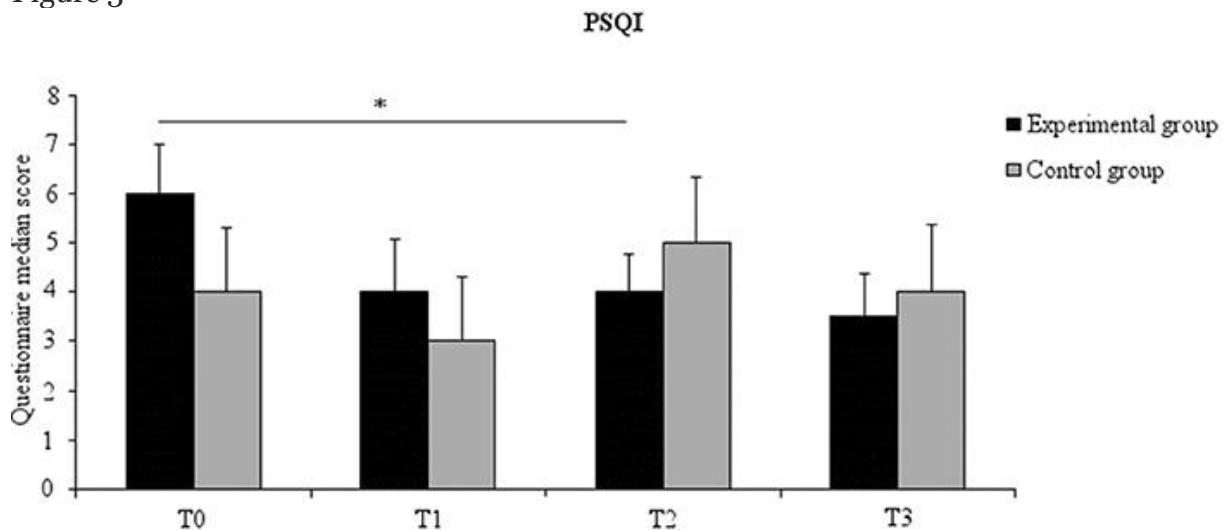


FIGURE 3. Median PSQI score for the experimental (black columns) and the control (gray columns) groups at all time points. Error bars represent 95% confidence interval. Asterisks indicate within-groups significant differences (Bonferroni corrected $p < 0.017$).

Correlations Between Mood and Sleep Quality

Dans le groupe expérimental, des corrélations positives significatives ont été trouvées entre les scores PSQI et STAI Y2 (T0, $r = 0,716, p = 0,001$; T1, $r = 0,623, p = 0,006$) et BDI2 (T2, $r = 0,634, p = 0,005$). PSQI corrélé positivement aussi avec plusieurs échelles de LEIDS-r : désespoir (T3, $r = 0,502, p = 0,034$) ; Acceptation (T3, $r = 0,834, p < 0,001$); Agressivité (T0, $r = 0,544, p = 0,020$); Aversion au risque (T0, $r = 0,472, p = 0,048$). Des corrélations significatives ont également été trouvées avec différentes échelles de POMS. Précisément, le PSQI était positivement corrélé avec la tension (T0, $r = 0,628, p = 0,005$; T2, $r = 0,643, p = 0,004$), Dépression (T0, $r = 0,709, p = 0,001$; T2, $r = 0,549, p = 0,018$), Colère (T0, $r = 0,829, p < 0,001$; T2, $r = 0,679, p = 0,002$), Fatigue (T0, $r = 0,595, p = 0,009$; T2, $r = 0,560, p = 0,016$) et Confusion (T0, $r = 0,595, p = 0,009$). Des corrélations négatives ont plutôt été trouvées avec la sous-échelle de Vigor (T0, $r = -0,545, p = 0,019$; T3, $r = -0,507, p = 0,032$). Comme indiqué précédemment, plus les scores au PSQI sont élevés, plus la qualité du sommeil est faible. Ainsi, les corrélations positives avec les mesures de l'anxiété (c.-à-d. STAI Y2) et de la dépression (c.-à-d. BDI2) suggèrent que plus la qualité du sommeil est faible, plus l'anxiété et la dépression sont élevées. De même, une mauvaise qualité de sommeil est liée à un désespoir, une acceptation, une agressivité, une aversion au risque plus élevée mesurée par les sous-échelles LEIDS-r, et une tension, un état d'humeur dépressif, une colère, une fatigue et des confusions mesurés par les sous-échelles POMS. Inversement, la corrélation négative avec la sous-échelle de Vigor suggère que plus la qualité du sommeil est bonne, plus le niveau de vigueur expérimenté par les participants est élevé. Dans le groupe témoin, PSQI était positivement corrélé avec STAI-Y1 (T1, $r = 0,550, p = 0,034$; T2, $r = 0,638, p = 0,010$), STAI-Y2 (T1, $r = 0,707, p = 0,003$; T2, $r = 0,738, p = 0,002$) et BDI2 (T1, $r = 0,710, p = 0,003$). Des corrélations significatives ont également été observées pour plusieurs sous-échelles de POMS. Plus précisément, la qualité du sommeil était positivement corrélée à la tension (T0, $r = 0,537, p = 0,039$; T1, $r = 0,601, p = 0,018$; T2, $r = 0,595, p = 0,019$), Colère (T1, $r = 0,615, p = 0,015$), Fatigue (T2, $r = 0,677, p = 0,006$) et Confusion (T1, $r = 0,694, p = 0,004$), tout en étant négativement corrélées avec la sous-échelle de Vigor (T1, $r = -0,771, p = 0,001$; T2, $r = -0,537, p = 0,039$). Ces résultats suggèrent qu'une mauvaise qualité de sommeil est liée à une anxiété, une dépression, une tension, une colère, une fatigue et une confusion plus élevées. Inversement, une bonne qualité de sommeil est liée à une vigueur plus élevée.

Aspects liés à la personnalité

Inventaire du tempérament et du caractère

Aucun effet temporel significatif sur les scores de la sous-échelle TCI dans le groupe expérimental ou le groupe témoin n'a été trouvé. Des différences significatives entre les groupes ont été trouvées pour quatre scores de sous-échelle à différents moments. Il y avait un effet de groupe significatif pour le score de la sous-échelle de *recherche de nouveauté* seulement à T3 ($Z = -2,209, p = 0,027$, taille de l'effet = -0,385), où les scores étaient plus élevés pour le groupe expérimental. Cette constatation pourrait suggérer qu'à la dernière évaluation, les participants qui avaient pris des probiotiques pendant 6 semaines étaient plus enclins à rechercher de nouvelles expériences; En d'autres termes, ils peuvent avoir été plus activés par de nouveaux stimuli par rapport aux témoins. De plus, les scores de la sous-échelle de *persistance* différaient d'un groupe à l'autre; la différence était due à des scores plus faibles pour le groupe expérimental à des points historiques (T0, $Z = -3,127, p = 0,002$, ampleur de l'effet = -0,544; T1, $Z = -2,906, p = 0,004$, ampleur de l'effet = -0,506; T2, $Z = -2,948, p = 0,003$, ampleur de l'effet = -0,513; T3, $Z = -2,820, p = 0,005$, ampleur de l'effet = -0,491). Cela signifie qu'à partir de la ligne de base, le groupe expérimental était moins persistant et que ces différences sont restées constantes indépendamment de l'apport en probiotiques.

Un effet de groupe significatif a été trouvé pour les scores de la sous-échelle *d'autodirection* à T3 ($Z = -2,497, p = 0,013$, ampleur de l'effet = -0,435). Cette différence était due aux scores plus faibles pour le groupe expérimental, suggérant qu'à 3 semaines depuis leur dernière prise de probiotique, le groupe expérimental était moins autodirigé que les témoins.

Enfin, il y avait une différence significative entre les groupes dans les scores des sous-échelles de *coopération* à T2 ($Z = -2,233, p = 0,026$, ampleur de l'effet = -0,389), avec des scores plus faibles notés pour le groupe expérimental. Cette découverte pourrait suggérer qu'après 6 semaines de prise de probiotiques, les participants qui avaient pris les probiotiques étaient plus centrés sur eux-mêmes que ceux qui ne l'avaient pas fait.

Orientation d'adaptation au problème vécu

Aucun effet temporel significatif sur les scores de la sous-échelle COPE dans le groupe expérimental ou le groupe témoin n'a été noté. Des différences significatives entre les groupes ont été trouvées pour les scores de la sous-échelle des stratégies d'évitement à T2 ($Z = -2,590, p = 0,010$, ampleur de l'effet = -0,451) et T3 ($Z = -2,728, p = 0,006$, taille de l'effet = -0,475), où les scores étaient plus élevés pour le groupe expérimental, ce qui suggère qu'ils étaient plus susceptibles que le groupe témoin d'utiliser *des stratégies d'évitement* après 6 semaines de consommation de probiotiques et après 3 semaines de sevrage.

De plus, il y avait une différence significative entre les groupes dans les scores de la sous-échelle Attitude positive à T1 ($Z = 2,412, p = 0,016$, ampleur de l'effet = -0,420) en raison de scores plus faibles pour le groupe expérimental, suggérant qu'après 3 semaines de prise de probiotiques, le groupe expérimental avait une attitude *positive* plus faible envers la résolution de problèmes que les témoins. Cette différence n'a toutefois pas été observée aux autres moments.

Système d'inhibition comportementale et échelle du système d'activation comportementale

Aucune différence entre les points temporels pour l'un ou l'autre groupe ni entre les différences entre les groupes n'a été trouvée. Ces résultats suggèrent que la consommation de probiotiques n'a pas affecté l'inhibition ou le système d'activation.

Test d'orientation à la vie - Test revisité (LOT-R)

Aucun effet temporel significatif sur l'un ou l'autre groupe n'a été trouvé. De plus, aucune différence entre les groupes n'a été constatée. Ces résultats suggèrent que la consommation de probiotiques n'a pas influencé le niveau d'optimisme dans le groupe expérimental.

Discussion

Avec cette étude exploratoire, nous avons étudié l'effet de la consommation de probiotiques sur différents aspects de l'humeur et des dimensions de la personnalité chez les individus en bonne santé. Dans l'ensemble, l'apport en probiotiques a été noté pour exercer un effet positif sur l'état d'humeur dépressive et la qualité du sommeil. Cet effet était spécifique au groupe expérimental, excluant ainsi les facteurs de confusion tels que

l'apprentissage, les attentes ou la maturation. Nous suggérons, avec prudence, que ces résultats fournissent un nouveau soutien à la notion que les probiotiques peuvent exercer une influence psychologique bénéfique.

Effet des probiotiques sur les aspects liés à l'humeur

Des études antérieures dans des échantillons non cliniques ont démontré que les probiotiques multi-espèces ont des effets positifs sur l'humeur (12, 36, 37). Ces études se sont concentrées principalement sur la dépression et l'anxiété, alors que nous étendons les résultats précédents avec une évaluation plus complète de ces fonctions pendant et après 6 semaines de prise de probiotiques.

Parmi les différents indices de réactivité cognitive à l'humeur triste évalués au moyen du LEIDS-R, les scores *d'acceptation* se sont avérés plus élevés dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin après 6 semaines de prise de probiotiques. L'acceptation est une stratégie de régulation des émotions qui facilite le rétablissement de la dépression dans les populations cliniques (38). Nous supposons qu'une acceptation croissante pourrait protéger les individus en bonne santé contre le développement d'une humeur dépressive.

Comme Steenbergen et coll. (12), nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les groupes ou entre les points temporels pour les scores de dépression tels qu'évalués par le BDI. Ce n'était pas surprenant puisque nos participants ont tous démontré être en dessous du score cliniquement pertinent pour la dépression, suggérant qu'ils n'avaient pas de symptômes dépressifs. Néanmoins, en utilisant le POMS, nous avons pu détecter des changements spécifiques dans l'humeur positive et négative chez les individus en bonne santé. Conformément aux études précédentes (12, 36, 37), nous avons constaté une réduction de l'état d'humeur dépressif dans le groupe ayant reçu les probiotiques. Le score de la sous-échelle de *dépression* était plus faible après 6 semaines de consommation de probiotiques, ce qui suggère que le groupe expérimental a bénéficié de l'apport en probiotiques. Fait intéressant, cet effet positif a été maintenu après 3 semaines de lavage, suggérant un effet à long terme. De plus, nous avons constaté une réduction de la colère mesurée par la sous-échelle de *la colère* du POMS. Cette réduction est apparue lors de l'évaluation de 3 semaines et était cohérente à tous les autres moments. Par conséquent, les scores de colère étaient plus faibles dans le groupe expérimental non seulement pendant la période de 6 semaines de consommation de probiotiques, mais aussi après 3 semaines de lavage. La sensation de *fatigue* était également plus faible dans le groupe expérimental à 6 semaines de consommation de probiotiques et s'est poursuivie après les 3 semaines de lavage. Étant donné qu'aucune différence entre les groupes n'a été détectée, il faut faire preuve de prudence dans l'interprétation de ces résultats. Néanmoins, nous suggérons que, dans l'ensemble, ces résultats suggèrent un effet bénéfique de l'apport en probiotiques dans le groupe expérimental.

Aucune différence significative n'a été trouvée pour les scores STAI, suggérant ainsi qu'aucun changement dans l'état et l'anxiété des traits tels qu'évalués par STAI-Y1 et STAI-Y2. Il est à noter que le STAY-Y1 mesure le niveau d'anxiété perçu à un moment précis. Dans notre étude, ce point temporel correspondait aux séances d'évaluation. L'absence de différences entre les groupes et entre les points temporels peut indiquer que les participants à l'étude étaient détendus et ne se sentaient pas sous pression lorsqu'ils remplissaient les questionnaires, excluant ainsi les biais potentiels dus à l'anxiété.

Le STAI-Y2, au contraire, mesure une dimension plus stable de l'anxiété, le trait d'anxiété, c'est-à-dire la propension d'un individu à donner habituellement des réponses anxiées. L'absence d'effet des probiotiques sur ce trait pourrait s'expliquer par le fait que les individus en bonne santé ont déjà de faibles scores d'anxiété qui ne peuvent pas être abaissés davantage par l'apport en probiotiques.

Effect of Probiotics on Sleep Quality

Although we did not find significant differences between the experimental and control group at the PSQI, the former but not the latter reported an improvement in sleep quality. More precisely, the experimental group participants reported that their sleep quality improved after 6 weeks of probiotics intake. The conclusions that can be drawn from these findings are limited by the lack of between-group differences. At any rate, we suggest that probiotics intake had beneficial effects on sleep quality in experimental group. Recent studies have demonstrated that probiotics ameliorate sleep in patients with chronic fatigue syndrome (39), chronic pain (40), and in stressed medical students (41). Our finding extends previous observations, suggesting that the probiotics mixture we used was effective in improving sleep quality also in a healthy population. Moreover, the improvement in sleep quality fits well with the reduction in depressive mood state, anger, and fatigue we observed in the experimental group. Previous studies demonstrated a strong relationship between sleep quality and mood (15). This was also the case of our study. Correlation analysis indeed, showed that sleep quality correlated with different aspects of mood, like anxiety, depressive symptoms, fatigue, anger, confusion and vigor, and additionally, in the experimental group, with some aspects of cognitive reactivity to sad mood (e.g., aggression, risk aversion, acceptance and hopelessness). Probiotics might have positively influenced mood not only by influencing emotional processes, but also other related aspects such as sleep quality as well.

Effect of Probiotics on Aspects Related to Personality and its Relationship With Mood

We found no differences in personality traits across time points, suggesting that the two groups remained stable throughout the study. This suggests that personality dimensions are complex and consolidated features that cannot be easily modified over time. Whether the lack of effect was due to the duration of the study (too short) or to the dose of the probiotics (too small) will need to be investigated in a future study.

At certain time points and for specific TCI subscales, however, we found significant between-group differences. For instance, *novelty seeking* scores (i.e., exhilaration in response to novel stimuli) were higher for the experimental than the control group at T3, i.e., after 3 weeks of washout. Caution is warranted when interpreting these findings, however, since the between-group difference in novelty seeking was not consistent across time points. Nonetheless, we suggest that the improvement in mood induced by the probiotics could have facilitated novelty seeking in the experimental group. Support for this hypothesis derives from the evidence that positive emotions trigger exploratory behavior [for a review, see (42)]. Similarly, *self-directedness* and *cooperativeness* subscale scores were significantly different between the two groups only at T3 and at T2, respectively. Once again, because these differences were present only at single time points, it is difficult to draw strong associations with probiotics intake.

Two subscales in the COPE inventory, the *avoidance strategies* and the *positive attitude* subscales, revealed differences between the two groups at more than one time

point. We found higher scores on the *avoidance strategies* subscale for the experimental group compared to the control group at T2 (after 6 weeks of probiotics intake) and at T3 (after 3 weeks of washout). This means that the experimental group participants were more likely to adopt strategies based on avoidance (e.g., through denial of stressful situations) when they experienced problems. Taking into account the findings on mood, we speculate that because the experimental group participants felt better, as shown by the reduced depressive mood state, anger and fatigue, they were also more likely to avoid negative thoughts or situations, which induced a positive bias in their responses. In this regard, it has been demonstrated that people who feel in a positive mood are motivated to maintain their positive state (43). For instance, studies on risk-taking behavior demonstrated that positive feelings can accentuate an aversion toward risky options related to a higher probability of loss (43). Of note, avoidance strategies allow to deny problems and related emotions that alter positive mood. In this sense, they might represent the “less risky option” to temporarily prevent loss of a positive state. Following this line of reasoning, we believe that the experimental group participants probably had a higher propensity to adopt avoidance strategies in order to preserve their acquired positive state. This is only speculative and cannot be completely supported by our data; nonetheless, it deserves further investigation.

Also, the *positive attitude* subscale scores were lower for the experimental compared to the control group at T1 (at 3 weeks into the study). Positive attitude is an adaptive coping strategy that allows individuals to positively reinterpret negative situations (44). Hence, a lower score for this subscale suggests that the experimental group participants were temporarily less prone than the controls to positively reinterpret a negative situation. How does this result fit with the amelioration of mood observed in the experimental group? It has been widely demonstrated that positive feelings can bias attention toward mood-congruent stimuli (45, 46). In virtue of this congruency effect, people who feel in a positive mood are apt to attend to positive rather than negative events (46). We speculate that, in virtue of a general positive mood, the experimental group participants subjects did not need to reinterpret negative situations probably because they tended to focus on positive events congruent with their mood rather than on negative events.

Limitations of the Study

Certaines limites de cette étude doivent être reconnues. Par exemple, la petite taille de l'échantillon et les différences préexistantes potentielles entre les groupes en ce qui concerne certains traits de personnalité (p. ex. sous-échelle de *persistance* de l'ITC) peuvent limiter la généralisabilité des résultats. Les études futures avec un échantillon plus grand permettront d'appliquer une méthode de randomisation qui permet de prendre en compte plus d'une covariable (21). De plus, en raison de contraintes de temps, nous n'avons utilisé que des questionnaires dimensionnels pour évaluer la personnalité, limitant ainsi nos résultats. Les recherches futures avec des outils de diagnostic catégoriels (par exemple, l'entrevue clinique structurée pour le DSM-IV, SCID-II) permettront d'obtenir une vue plus complète en évaluant les troubles de la personnalité. Malgré ces limites, nous pensons que notre étude indique que les probiotiques pourraient aider à promouvoir le bien-être psychologique. Comme l'un des mécanismes sous-jacents possibles, nous supposons que les probiotiques, en interagissant avec le microbiote intestinal, ont facilité la production de précurseurs de substances neuroactives impliquées dans la modulation du traitement émotionnel, du sommeil et d'autres fonctions cérébrales (5, 6). Étant donné que la présente étude ne s'est pas concentrée sur les changements dans le microbiote intestinal suite à la prise de probiotiques, il ne s'agit que d'une spéculation basée sur des résultats antérieurs (5, 6). De futures études sur des échantillons plus importants sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse et découvrir les mécanismes biologiques à la base de ces effets en étudiant les modifications du

microbiote intestinal liées à la prise en probiotiques. De plus, il serait intéressant d'étendre ces investigations aux populations cliniques et de vérifier si les effets positifs de la prise de probiotiques peuvent être observés chez ces patients. Si c'est le cas, cela suggérerait l'utilisation de probiotiques comme traitement d'appoint pour les conditions caractérisées par une altération de l'humeur et / ou des troubles du sommeil.

Remarques finales

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives entre le groupe expérimental et le groupe témoin, ni dans les questionnaires liés à l'humeur, ni dans le questionnaire évaluant la qualité du sommeil. Néanmoins, nous avons constaté des changements dans l'état d'humeur et la qualité du sommeil au fil des séances dans le groupe expérimental et non dans le groupe témoin. Plus précisément, notre étude exploratoire montre une amélioration au fil du temps dans différents aspects du profil de l'état d'humeur, comme l'humeur triste, la colère et la fatigue uniquement chez les individus en bonne santé qui ont pris des probiotiques. La qualité du sommeil se serait également améliorée après la prise de probiotiques. Il convient de noter que la qualité du sommeil est fortement liée à l'humeur. Plus précisément, comme le suggèrent les corrélations significatives entre la qualité du sommeil et les questionnaires liés à l'humeur, plus la qualité du sommeil est élevée, meilleur est l'état d'humeur dans le groupe expérimental et dans le groupe témoin. Enfin, des différences significatives entre les groupes ont été observées pour certains questionnaires liés à la personnalité. À cet égard, nos résultats suggèrent que l'amélioration de l'humeur au moyen de l'apport en probiotiques pourrait également déterminer des changements dans les stratégies cognitives pour faire face aux problèmes en réduisant la sensibilité aux situations négatives, ainsi que la nécessité d'y faire face. De plus, nous supposons que l'amélioration de l'humeur peut affecter différemment la prédisposition d'un individu, par exemple, en facilitant la recherche de nouveauté.