

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 octobre 2015
Par Mlle Lefebvre Julie**

**Existe-t-il un lien entre l'autisme et la flore
intestinale ?**

Membres du jury :

Président : NEUT Christel, maitre de conférences en Bactériologie Virologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : STANDAERT Annie, maitre de conférences en parasitologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : BLOT Eliane, pharmacien, Berck sur mer



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :

Professeur Xavier
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu
Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon Directeur de thèse, madame Neut pour avoir accepté de me guider au cours de l'écriture de cette thèse. Merci pour votre aide, vos conseils et pour le temps que vous m'avez consacré.

Je remercie également le Docteur Standaert de m'avoir accordé le temps nécessaire pour juger ce travail.

Je remercie Eliane pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, mais également pour la formation dont j'ai pu bénéficier lors de mes différents stages.

A mes parents et beaux-parents, merci de m'avoir permis de réaliser ce parcours, de m'avoir toujours soutenue tout au long de ces années. Merci de votre confiance.

A mon ami, mes amis et ma famille, merci pour votre présence, vos conseils et vos encouragements pendant toutes ces années d'études.

A mes amis de la faculté, merci pour ces années étudiantes que je n'oublierai jamais, merci pour votre écoute et votre amitié.

A toute l'équipe de la pharmacie Dacquet, merci de m'avoir guidée dans mes stages par vos expériences, vos conseils et votre sympathie.

Cette thèse représente l'aboutissement de mes études de pharmacie, c'est pourquoi je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée tout au long de mon parcours.

Sommaire

Introduction.....	10
I La flore intestinale et ses activités métaboliques	11
I.1 Caractéristiques de la flore intestinale humaine.....	11
I.1.1 Etablissement.....	11
I.1.2 Répartition et composition.....	12
A) Méthodes d'étude	12
B) Aspects quantitatifs et qualitatifs.....	12
C) Répartition longitudinale	15
D) Répartition transversale	16
I.2 Activités métaboliques du microbiote intestinal humain	16
I.2.1 Prévention contre la colonisation de micro-organismes pathogènes.....	17
I.2.2 Rôle dans la maturation, le maintien de l'intégrité et développement de la barrière intestinale.....	18
I.2.3 Stimulation de l'immunité intestinale.....	18
I.2.4 Fonctions métaboliques	20
A) Dégradation et fermentation des polysaccharides	20
B) Dégradation et fermentation des protéines	21
II Axe intestin cerveau	23
II.1 En cas de bonne santé	23
II.1.1 Anatomie de l'axe intestin cerveau	23
II.1.2 Rôles.....	26
A) Contrôle du comportement alimentaire (appétit et prise alimentaire	26
B) Contrôle du processus digestif (motricité, sécrétion ..)	27
C) Émotion et système nerveux entérique.....	28
D) Le système immunitaire intestinal.....	29
II.2 En cas de pathologies.....	29
II.2.1 Syndrome de l'intestin irritable.....	30
II.2.2 Maladies inflammatoires chroniques intestinales.....	31
II.2.3 Obésité.....	32
III Application de ce nouveau point de vue à l'autisme.....	33
III.1 Définition clinique.....	33
III.2 Population touchée	34
III.3 Signes cliniques	35
III.3.1 Les troubles des interactions sociales	37
III.3.2 Déficience de la communication verbale et non-verbale.....	37
III.3.3 Les troubles du comportement.....	38
III.3.4 Autres signes	38
III.4 : Les signes précoces de l'autisme.....	39
III.5 : Classification	40
III.6 : Les principales formes cliniques	43
III.7 Etiologies	44
III.7.1 Facteurs génétiques	44
III.7.2 Facteurs environnementaux	45

III.8 Signes cliniques au niveau du tractus digestif.....	46
III.8.1 : Troubles du transit	46
A) Diarrhée	46
B) Constipation :.....	47
C) Douleur abdominale :	47
D) Autres troubles:	48
III.8.2 Perméabilité intestinale.....	49
III.8.3 Etudes réalisées.....	50
Première étude:	50
Deuxième étude:	51
III.9 Implication du microbiote dans l'autisme	53
III.9.1 : Modification de la composition en bactéries	53
Première étude:	54
Deuxième étude:	57
Troisième étude:	59
Quatrième étude	60
III.9.2 : Modification des métabolites dans le sang et dans l'intestin.....	63
A) Perméabilité intestinale:	63
B) Taux d'anticorps circulants	64
C) Enzymes digestives:	64
D) Modifications dans les neurotransmetteurs:	65
III.9.3 : Excrétion urinaire des métabolites.....	66
IV) Conséquences pour la prise en charge de l'autisme :	68
IV.1 Conséquences de la modification du microbiote intestinal :.....	68
IV.2 Prise en charge des patients autistes.....	71
IV.2.1 Traitements intestinaux : enzymes digestives.....	71
IV.2.2 Traitements intestinaux : antifongiques et probiotiques.....	73
IV.2.3 Régime sans gluten ni caséine	74
IV.2.4 Vers une vaccination	77
Conclusion.....	79
Bibliographie:.....	80

Introduction

L'autisme est un trouble envahissant du développement (TED) qui apparaît précocement au cours de l'enfance et persiste à l'âge adulte. Il se manifeste par des altérations dans la capacité à établir des interactions sociales et à communiquer, ainsi que par des troubles du comportement.

Les publications des taux de prévalence de l'autisme et des TED font état de résultats certes divergents mais globalement en augmentation.

Il est désormais bien établi que l'autisme et les autres TED sont des maladies dont l'origine est multifactorielle, avec une forte implication de facteurs génétiques. Mais cela n'explique pas tout.

Aujourd'hui, on ne guérit pas l'autisme mais une prise en charge précoce conditionne, en partie, l'évolution de l'enfant autiste et ses chances de progression.

Grâce aux progrès des techniques de séquençage à haut débit pour l'étude du génome, la recherche sur le microbiote connaît une explosion ces dernières années. Plusieurs travaux ont montré son influence sur des pathologies comme l'obésité et le diabète ou encore les allergies alimentaires.

Le microbiote peut-il jouer un rôle dans l'autisme ? Quels sont les symptômes de la maladie influencés par le microbiote ? Peut-on améliorer les symptômes de la maladie en agissant sur les bactéries ?

Dans un premier temps, nous verrons le rôle important joué par la flore intestinale, sera également développé l'impact qu'elle joue sur certaines maladies. Ensuite nous parlerons de la maladie de l'autisme, nous détaillerons les signes cliniques de la maladie au niveau digestif.

I La flore intestinale et ses activités métaboliques

I.1 Caractéristiques de la flore intestinale humaine

I.1.1 Etablissement

Le fœtus est stérile lorsqu'il est dans le ventre de la mère, il se fait coloniser par des micro-organismes d'origine vaginale, orale ou cutanée provenant de celle-ci au moment de la naissance. Les bactéries sont très rapidement transmises à l'enfant lors de la manipulation fréquente du bébé et le processus de l'allaitement. Différentes bactéries colonisent le nourrisson en fonction du type de naissance, lors d'un accouchement classique (voie basse), les premières bactéries en contact avec le nouveau-né seront celles de la mère notamment de la flore cutanée et génitale. En revanche, lors d'un accouchement par césarienne, les premières bactéries en contact avec l'enfant viennent de l'environnement (matériel, air, équipe médicale), la contamination mère enfant est plus réduite.

Lors d'une naissance par voie naturelle, si l'accouchement est long, il est possible de retrouver le même sérotype d'*Escherichia coli* dans la bouche du nouveau-né et dans les échantillons fécaux de la mère, dû à la contamination mère enfant (1). En fonction de l'environnement et plus spécifiquement grâce à l'alimentation la flore va se diversifier dans les un à deux ans qui suivent. Dans les premières semaines, le rôle de l'alimentation lactée va permettre la colonisation par des bactéries comme *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, puis viendra le rôle de l'alimentation variée (2).

Bien que l'enfant soit exposé à de nombreuses espèces bactériennes, toutes ne colonisent pas son tube digestif car différentes interactions bactérie-bactérie et bactérie-hôte interviennent dans l'établissement de la flore. Les nouveau-nés ont dans leur environnement intestinal un potentiel oxydatif supérieur au pouvoir réducteur ce qui ne permet pas immédiatement le développement des bactéries anaérobies strictes. Le tractus intestinal est donc colonisé en premier par des bactéries aérobies-anaérobies facultatives composées d'entérocoques, de staphylocoques et d'entérobactéries (principalement *Escherichia coli*). Celles-ci atteignent rapidement des taux de 10^{10} à 10^{11} UFC (unité formant colonie)/g de contenu colique, elles consomment de l'oxygène ce qui entraîne un changement

rendant le tractus intestinal en un milieu réducteur permettant l'implantation dans la première semaine de vie, des genres anaérobies stricts tels que *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* (3).

I.1.2 Répartition et composition

A) Méthodes d'étude

Le terme de microbiote est désormais utilisé, il est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus) dans un environnement spécifique (appelé microbiome), il remplace donc le terme de flore (4). On parle d'eubiose, quand le microbiote est considéré comme équilibré c'est à dire à l'âge adulte chez un sujet sain, tandis que la dysbiose correspond à un déséquilibre de la flore intestinale (5).

La compréhension de la flore microbienne intestinale a évolué de façon importante grâce à l'amélioration des méthodes d'études. En effet, les premières estimations de la composition de la flore microbienne ont été faites à partir de techniques traditionnelles de bactériologie telles que la culture, la microscopie. Seules les bactéries cultivables de la flore fécale ont été étudiées, or une proportion estimée à environ 80% de germes intestinaux ne sont pas cultivables (6).

L'utilisation récente des méthodes moléculaires a permis de compléter la composition de la flore intestinale, elles se font par analyse de séquence d'ARN ribosomal.

B) Aspects quantitatifs et qualitatifs

Un être humain adulte héberge 10^{14} bactéries dans son tractus digestif (principalement au niveau du colon), soit dix fois plus que de cellules eucaryotes composant son corps.

Une grande diversité comprise entre 500 et 1000 espèces bactériennes différentes constituent la microflore (7).

Les phyla quantitativement majoritaires sont au nombre de quatre :

- **Le groupe des Firmicutes est le plus représenté** (environ 40% des bactéries) genre le plus souvent Gram +. Il comprend des espèces appartenant aux genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*. Le groupe *Clostridium leptum*, avec les espèces *Faecalibacterium prausnitzii* et *Ruminococcus albus* est très souvent dominant (16 à 22%).
- **Le groupe des Bacteroidetes** (il est toujours présent et partage la dominance avec les Firmicutes) correspondant aux Gram – et bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*).
- **Le groupe des Actinobacteriaes, est moins souvent** détecté comme dominant mais il comprend des bactéries essentielles, notamment *Bifidobacterium* (0,7 à 10%).
- **Le phylum des Proteobactéria** est essentiellement représenté par les entérobactéries. (0,4 à 1%) (groupe des entérobactéries et *Pseudomonas*)

Il existe 3 types de flores au niveau de l'intestin, la flore dominante est constituée de micro-organismes présents à des niveaux de population de 10^8 à 10^{11} par gramme de fèces.

La flore dominante est composée de bactéries anaérobies strictes. Ce sont 10-25 espèces qui appartiennent à 5-6 genres précis. Exemple : Des bacilles à Gram négatif du genre *Bacteroides* en nombre important, des bacilles à Gram positif des genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, ainsi que des cocci à Gram positif comme des *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* (8,9).

Les micro-organismes moins représentés (10^6 à 10^8 UFC/g) composent la flore sous-dominante. Ceux-ci ont pu être étudiés grâce au développement de milieux sélectifs. Elle se compose de bactéries aéro-anaérobies facultatives. Ces bactéries appartiennent à différentes espèces de la famille des

Enterobacteriaceae (surtout *E.coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* etc. Une multiplication exagérée, et non contrôlée des bactéries de cette flore, appelée pullulation bactérienne, peut être à l'origine d'effets pathogènes.

A côté de la flore résidente ou autochtone, comprenant la flore dominante et la flore sous dominante, se trouve aussi une flore de passage ou allochtone. Ce sont des bactéries présentes de façon inconstante, des micro-organismes de passage qui n'ont pas de capacité d'implantation (= pas d'adhérence continue), cette flore se trouve à des taux inférieurs à 10^6 UFC/g.

Exemple : *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactéries autre qu'*E.coli* (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*...) levures.

Les quelques études ayant comparé la flore de différents individus ont conduit à la conclusion que des sujets différents hébergent des flores dominantes différentes même si ce sont toujours les Firmicutes et Bacteroidetes qui prédominent quelque soit l'individu.

La grande majorité des séquences appartiennent aux bactéries (92.76%), puis les séquences des virus (5.8%), Archaea (0.8%), eucaryotes (0.5%) et seulement 0,14% des séquences ont été classées comme contamination humaine (10).

Dans le tractus intestinal humain, le microbiote se répartit dans l'espace selon deux axes, l'un longitudinal, tout le long de l'intestin et l'autre radial (de la lumière intestinale jusqu'à la muqueuse intestinale).

C) Répartition longitudinale

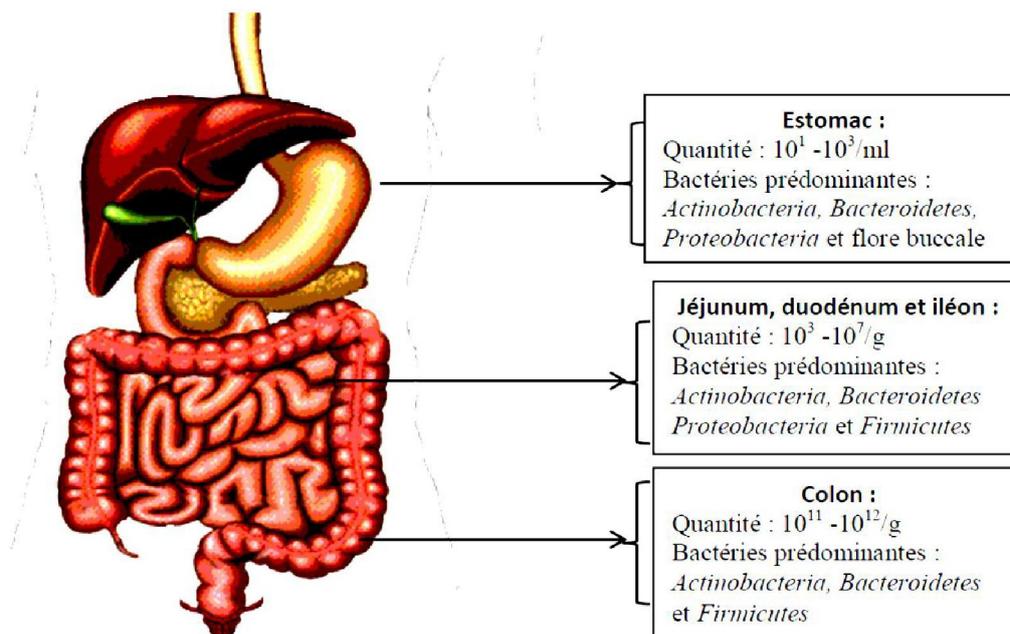


Figure 1 : Phyla majeurs tout le long du tractus gastro-intestinal d'après Marchesi, 2011

Dans l'estomac, l'environnement n'est pas propice au développement bactérien (acidité...). On trouvera des bactéries acido-tolérantes (*Lactobacillus*, quelques *Streptococcus*, et surtout *Helicobacter pylori* qui résiste très bien), ce sont surtout les bactéries qui n'ont pas adhéré au niveau buccal. Il y a $10^1 - 10^3$ UFC/ml.

Au fur et à mesure que l'on descend, il y aura une flore croissante car le pH est moins acide.

Au niveau de l'intestin grêle, se trouve une population bactérienne plus importante que pour l'estomac, une plus grande variété de micro-organismes est observée. La flore du duodénum-jéjunum est composée d'espèces aérobies-anaérobies facultatives (ex : *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus*) appartenant à la flore de passage, ça n'excède pas 10^4 à 10^6 UFC/g. Il semble que le péristaltisme intestinal particulièrement actif à ce niveau, induisant des temps de transit courts (4 à 6 heures) empêche les bactéries de s'y maintenir (11).

La flore iléale est plus importante, elle atteint 10^5 à 10^7 UFC/g de contenu intestinal avec une flore anaérobie stricte prédominante appartenant au genre *Bacteroides* associée à une flore anaérobie facultative.

Le gros intestin, est le lieu où se trouve le plus de micro-organismes : zone la plus colonisée du corps humain, la flore est très diversifiée: caecum: 10^8 - 10^9 UFC/ml, colon : 10^{10} - 10^{11} , rectum : 10^{10} - 10^{12} . Dans le colon, une augmentation importante de la population bactérienne anaérobie est constatée due au fait que le transit y est fortement ralenti et on y retrouve un potentiel d'oxydoréduction très bas. Le colon est la seule zone colonisée de façon dense et permanente par une flore résidente.

La flore fécale a été la plus étudiée et contient 10^9 à 10^{11} UFC/g de fèces. Quarante pour cent du poids des selles correspond à des micro-organismes.

D) Répartition transversale

Il y a différentes niches écologiques dans un même segment intestinal. Dans le colon, une grande partie du microbiote se trouve fixé aux particules alimentaires elles sont donc localisées dans la lumière intestinale et se retrouvent au niveau des selles, certaines espèces au contraire vivent à l'intérieur de la couche de mucus sécrété par les cellules épithéliales. Chez l'Homme au niveau du colon proximal et du petit intestin se trouvent des plis circulaires ou semi-circulaires, ils sont perpendiculaires au courant fécal et présentent des niches écologiques. Des études ont montré que la flore adhérente au mucus est relativement stable de l'iléon au rectum et stable dans le temps pour un individu donné (12).

I.2 Activités métaboliques du microbiote intestinal humain

Cette flore intestinale hébergée par le côlon humain, en grande partie composée de bactéries anaérobies strictes, exerce de multiples fonctions physiologiques qui contribuent à l'homéostasie métabolique ayant d'importantes répercussions sur l'hôte.

Le microbiote joue un rôle important en assurant des fonctions qui sont essentielles à la préservation de la santé humaine.

I.2.1 Prévention contre la colonisation de micro-organismes pathogènes

La flore autochtone, implantée durablement dans le tube digestif forme une barrière protectrice en s'opposant à l'implantation des bactéries exogènes. On a soit une élimination totale de la souche exogène appelée effet drastique soit un maintien de cette souche en sous dominance appelée effet permissif. La flore résidente exerce donc un effet bactériostatique sur les espèces allochtones qui seront éliminées à la vitesse du transit digestif (13).

Les bactéries commensales préviennent la colonisation de l'organisme par des mécanismes distincts :

- D'une part par une action mécanique : Il y a occupation des sites d'adhésion par les bactéries de la micro flore intestinale, cela entraîne une compétition pour les nutriments, les substrats (ex : fer...) et les sites d'adhérence épithéliaux, car les bactéries pathogènes sont mal adaptées pour entrer en compétition avec les bactéries commensales.
- D'autre part par une action métabolique, il y a une production de bactériocines (terme global pour les substances ayant une activité anti-microbienne), on a également une activation de substances ayant une activité anti-microbienne (ex : défensines qui sont synthétisées par les cellules de l'hôte).
- On trouve également des effets sur le milieu, il y a une acidification naturelle due à l'estomac ou induite par le métabolisme des sucres.

Parfois, une utilisation d'antibiotiques, du stress ou, alors un changement brutal de régime alimentaire peuvent conduire à une perturbation de la flore installée dans le tube digestif, il est alors possible de rencontrer des troubles digestifs si des espèces exogènes pathogènes émergent (14).

I.2.2 Rôle dans la maturation, le maintien de l'intégrité et développement de la barrière intestinale

La flore intestinale permet le développement et la maturation du tractus digestif.

Par son contact étroit avec la muqueuse intestinale, les bactéries commensales modifient la structure et l'activité du tube digestif. Ce rôle de la flore a été démontré en comparant l'épithélium intestinal d'animaux axéniques et d'animaux conventionnels. Les animaux axéniques (principalement des souris), sont maintenus en isolateur stérile et naissent par césarienne donc ils ne sont jamais colonisés par les micro-organismes.

Il a alors été observé chez les animaux axéniques que la lamina propria de l'épithélium est peu développée, fine et pratiquement dépourvue de lymphocytes, au niveau des cellules épithéliales un temps de renouvellement deux fois plus lent et un temps de transit ralenti sont observés. A partir de ces observations on en déduit que la microflore contribue à la vascularisation des tissus digestifs, aussi à l'action du péristaltisme et permet une meilleure capacité de renouvellement de l'épithélium intestinal (renforcement de l'épithélium) (15).

Les bactéries participent à la maturation dès les premières semaines après la naissance, c'est à dire sur le renouvellement des cellules épithéliales ou sur la prolifération et le maintien de la barrière intestinale. Elles ont un rôle dans l'établissement de l'épithélium intestinal, sa perméabilité, elles facilitent le transport à travers la barrière intestinale et donc la digestion des grosses molécules.

I.2.3 Stimulation de l'immunité intestinale

La flore intestinale, qui sert de stimulation antigénique permet le développement et la maturation du système immunitaire (exemple : chez l'enfant, la flore intestinale est peu ou pas développée, il en résulte alors un système immunitaire peu ou pas développé).

La structure du Système Immunitaire lié à l'intestin est appelée : GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue = Tissu lymphoïde associé au tractus digestif). Le GALT est constitué :

- De follicules lymphoïdes

- Des plaques de Peyer (en dessous de l'épithélium intestinal)
- De cellules M « microfold », ayant un rôle dans le transport des antigènes bactériens vers les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg).

Le GALT se développe grâce à la flore intestinale.

La microflore contribue à moduler la réponse immunitaire : Il en résulte la création d'un équilibre : (l'homéostasie intestinale) entre des réponses immunitaires faites par les bactéries de l'intestin (notamment des bactéries pathogènes) et le phénomène de tolérance vis à vis des bactéries commensales (= paradoxe fonctionnel).

Certaines espèces bactériennes à gram négatif, *Escherichia coli* ou *Bacteroides fragilis*, semblent jouer un rôle important dans cette stimulation, puisque leur seule présence dans le tube digestif de souris gnotoxéniques (qualifie un animal axénique à qui on a inoculé une ou plusieurs souches microbiennes définies) est capable de provoquer une stimulation égale à la moitié de celle mesurée avec une flore intestinale complète (16).

Il a été démontré que des souris axéniques présentent beaucoup d'anomalies au niveau du GALT (on a une diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, les plaques de Peyer sont atrophiées) mais aussi au niveau général (ganglions atrophiés).

Les échanges avec la flore commensale sont régulés par la présence de récepteurs membranaires (TLR...) ou intracellulaires (NOD...) au niveau de l'épithélium intestinal et des cellules de l'immunité innée reconnaissant des éléments communs au monde bactérien (17).

I.2.4 Fonctions métaboliques

La microflore va transformer les substances ou substrats non digérés par l'hôte en molécules plus petites (monosaccharides et acides aminés) qui seront assimilables par celle-ci. Le microbiote va permettre la fermentation de substrats alimentaires ainsi que l'extraction et le stockage de l'énergie.

A) Dégradation et fermentation des polysaccharides

Le microbiote intestinal contribue à l'extraction des calories de polysaccharides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif. Les substrats provenant de l'alimentation se composent principalement d'hydrates de carbones provenant surtout des céréales, des légumes et des fruits. Ils sont d'origine endogène ou exogène. Ces hydrates de carbone sont essentiellement composés d'amidon résistant, de polysaccharides végétaux (issus de la paroi cellulaire et des réserves) et de certains oligosaccharides et sucres comme les gommages, les mucilages, l'inuline, ou les fructo-oligosaccharides.

La quantité totale varie selon le régime alimentaire de 10 à 40 grammes par jour (18).

La dégradation anaérobie des nombreux polysaccharides présents est un processus complexe qui implique plusieurs groupes fonctionnels de micro-organismes. La première étape est l'hydrolyse des polysaccharides par des bactéries hydrolytiques qui permet d'obtenir des fragments plus petits et des composés intermédiaires type lactate, formate. Les principales espèces bactériennes pour lesquelles une activité hydrolytique a été démontrée appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* ainsi qu'à certaines espèces de *Clostridium*, *Eubacterium* et *Enterococcus*. Ces composés sont alors transformés en acide gras à chaîne courte (AGCC), les principaux étant le butyrate, l'acétate et le propionate, par d'autres communautés bactériennes spécialisées (saccharolytiques) ils sont également transformés en gaz (CO₂, H₂, et SO₄). Les principaux acides gras à chaîne courte sont absorbés rapidement par les cellules épithéliales, puis métabolisés dans différents organes.

Une même fonction hydrolytique peut être retrouvée dans différentes espèces bactériennes.

La dégradation des polysaccharides végétaux qui ont une structure très complexe nécessite une action de plusieurs espèces bactériennes ayant des activités complémentaires.

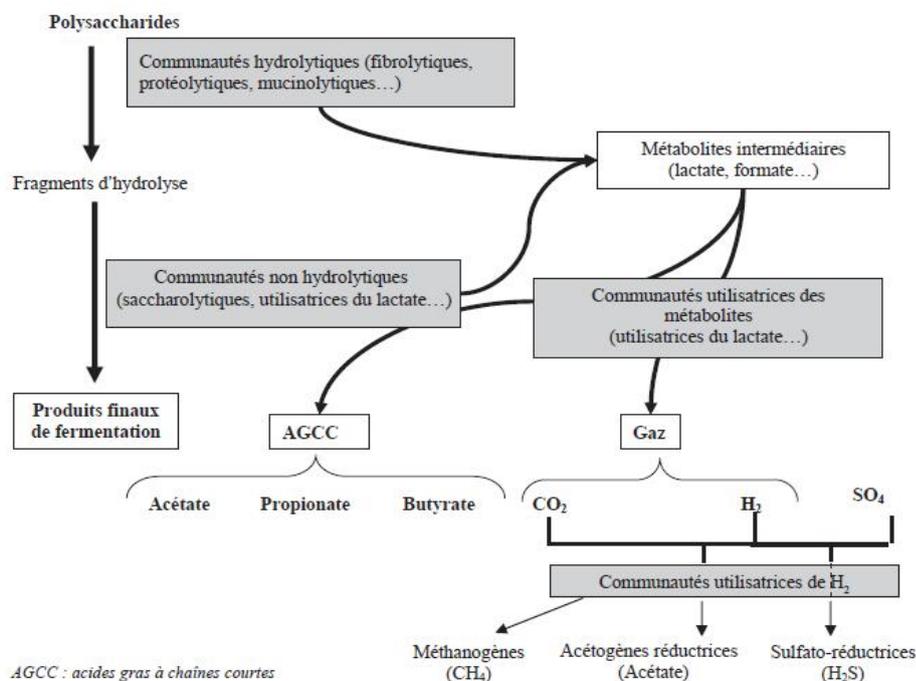


Figure 2 : Interactions nutritionnelles (cross-feeding) au cours de la dégradation des polysaccharides par le microbiote intestinal humain d'après Bernalier, 2010

B) Dégradation et fermentation des protéines

Les protéines et les peptides sont les principales sources d'azote dans le colon. L'hydrolyse des protéines par les enzymes protéolytiques (protéases) aboutit à la libération dans le colon de peptides utilisables par la flore bactérienne, puis à des acides aminés. Les bactéries intestinales hydrolysent les protéines afin d'obtenir le carbone et l'azote qui entrent dans leur composition.

Un grand nombre d'espèces bactériennes du côlon humain sont dotées d'une activité protéolytique (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*).

Après l'hydrolyse des protéines il y a la fermentation des acides aminés qui met en jeu des réactions d'oxydation et de réduction qui vont aboutir à la formation

d'acides gras à chaînes courtes et d'ammoniac. Le butyrate, le propionate et l'acétate sont les principaux métabolites produits. On a également la formation de phénols, d'indole ainsi que d'acides gras à chaînes courtes ramifiées tels que l'isobutyrate ou l'isovalérate.

Le phénol et l'indole sont absorbés et détoxifiés par la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines.

Quantitativement, le métabolisme des protéines est moins important que celui des polysaccharides, en particulier dans le côlon proximal.

La dégradation des protéines dans le colon génère des métabolites qui peuvent être toxiques pour l'hôte comme le phénol, l'indole, l'ammoniac. Mais ces métabolites seront pour la plupart utilisés lors de la fermentation des glucides en stimulant la protéosynthèse bactérienne.

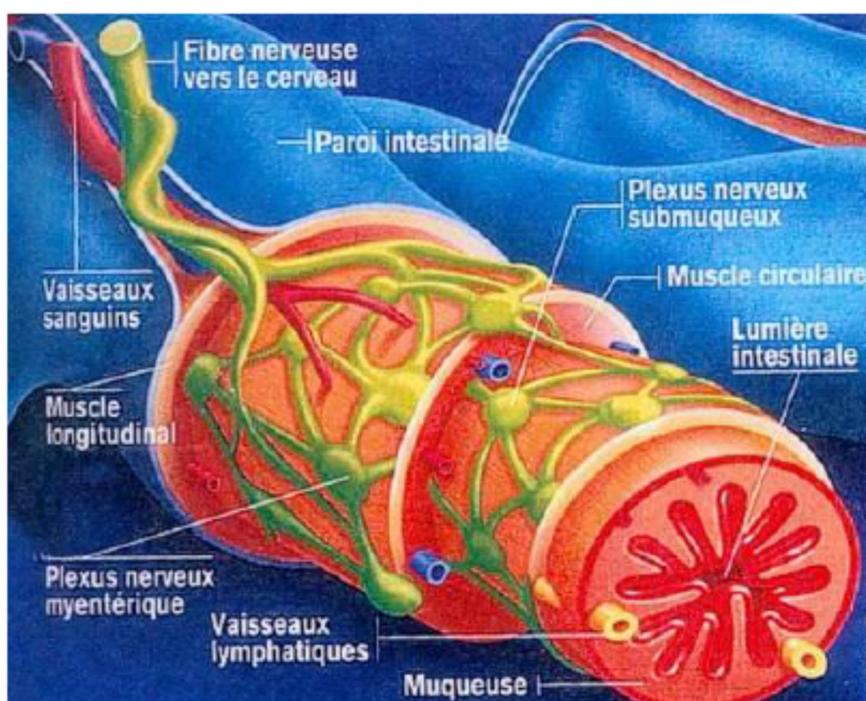
La biodégradation des protéines nécessite donc la contribution de différentes espèces bactériennes dotées d'activités complémentaires (19).

II Axe intestin cerveau

II.1 En cas de bonne santé

II.1.1 Anatomie de l'axe intestin cerveau

L'axe cerveau-intestin est un système de communication bidirectionnel par lequel le cerveau module la fonction gastro-intestinale et par lequel la fonction intestinale est contrôlée par le cerveau. Des mécanismes neuraux, endocrines et immunologiques sont à la base d'interactions cérébrales de l'intestin.



GERSHON Michael D « The second brain », éd. Harper-Perennial, NEW YORK

Figure 3 : Représentation des deux plexus entourant une partie de l'intestin. Ils se situent tous deux entre les couches qui constituent nos organes digestifs d'après Gershon « the second brain »

Notre tube digestif est doué d'autonomie mais il communique avec notre cerveau par l'intermédiaire du système nerveux autonome (SNA), représenté par les systèmes parasympathiques, en particulier le nerf vague et sympathique de l'innervation extrinsèque autonome. Ces deux systèmes ont une composante afférente prédominante et efférente. La balance sympatho-vagale est un reflet de cette communication (20).

En 1921, John Langley a mis en évidence l'existence d'une troisième division du système nerveux autonome dans le tube digestif qui est le système nerveux entérique (SNE) dont les neurones sont intrinsèques au tube digestif (21).

Le système nerveux entérique (SNE) est réparti le long du tube digestif. Il est formé de plus de 100 millions de cellules nerveuses ou neurones (le cerveau lui en contient une centaine de milliard). Il constitue un circuit de réflexes nerveux, on y trouve des fibres afférentes projetant vers les aires centrales ainsi que des fibres efférentes projetant vers les structures du tube digestif.

Du point de vue embryonnaire, les cellules nerveuses du SNE ont la même origine que celles du « cerveau principal », la crête neurale. A un moment donné, elles s'en séparent et migrent vers le ventre pour former le système nerveux entérique.

Le SNE est composé de deux réseaux complexes formés par un ensemble de ganglions :

- le plexus myentérique ou d'Auerbach
- le plexus sous muqueux ou de Meissner

Le plexus myentérique est le plus grand des deux plexus, il est impliqué dans l'innervation motrice des couches musculaires longitudinales et circulaires ainsi que dans l'innervation sécrétomotrice de la muqueuse (22).

Le plexus sous muqueux lui est surtout retrouvé dans l'intestin grêle, situé entre le muscle circulaire et la musculaire muqueuse et joue un rôle dans le contrôle des sécrétions et du flux sanguin (23).

Ces deux plexus, même s'ils sont séparés, sont connectés pour que leurs activités soient coordonnées.

Le cerveau est en permanence informé de l'environnement digestif grâce à la coopération du système hormonal et du système immunitaire.

Une vingtaine de neurotransmetteurs sont communs au cerveau principal dans le SNE tels que la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline, la sécrétine (24).

L'intestin est le système qui possède la plus grosse quantité de neurones après le cerveau, il est également appelé le « second cerveau ».

Bien que le SNE soit en coopération avec le cerveau principal, il fonctionne de façon indépendante des autres centres nerveux. Le tube digestif possède une autonomie propre, au même titre que le tissu nodal cardiaque.

Les récepteurs sensitifs situés dans le tube digestif transmettent aux aires corticales les informations. Une fois l'intégration des signaux réalisée une réponse est générée pour moduler les fonctions du tube digestif.

L'axe intestin cerveau permet au cerveau d'être informé en permanence de ce qui se passe au niveau digestif et permet de réguler la prise alimentaire, la réponse au stress, aux émotions ou à la douleur ainsi que les réactions immunitaires (25).

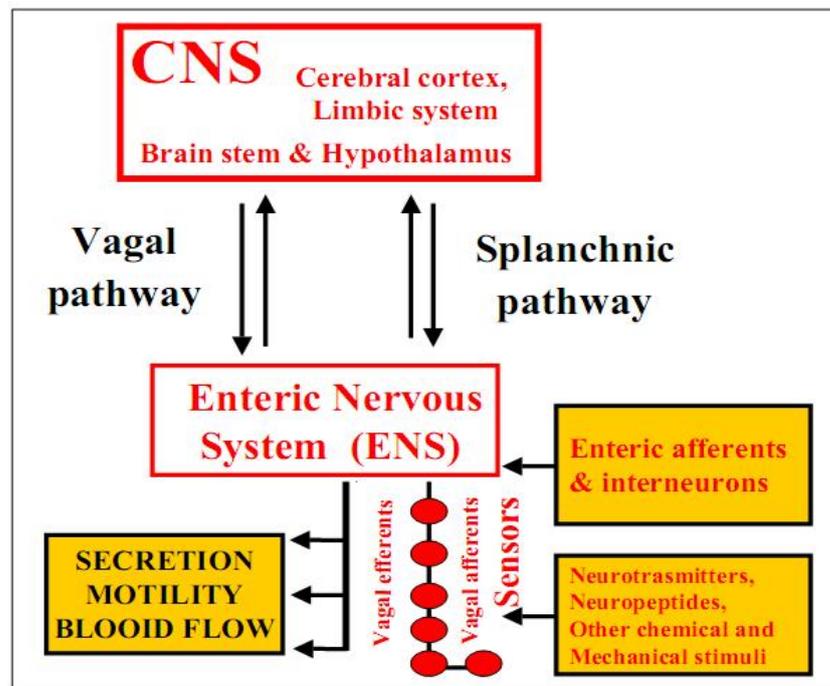


Figure 4 : Organisation neuronale de l'axe cerveau-intestin montrant la communication bidirectionnelle entre le système nerveux central (CNS) et le système nerveux entérique (SNE) et la présence de capteurs d'après Langley 1994.

II.1.2 Rôles

Le tube digestif possède cinq fonctions principales : motricité, sécrétion, digestion, absorption et immunité.

A) Contrôle du comportement alimentaire (appétit et prise alimentaire)

L'ingestion de protéines alimentaires déclenche une synthèse de glucose au niveau de l'intestin juste après le repas. Cette fonction est appelée la néoglucogenèse, cela va activer le centre de la satiété dans le cerveau (hypothalamus). Ce message « coupe faim » est transmis par le système nerveux périphérique.

Pour induire la néoglucogenèse, les protéines inhibent des récepteurs spécifiques, les récepteurs μ -opioïdes. Suite à cela, il se produit l'envoi d'un double message nerveux impliquant le système nerveux périphérique ventral et dorsal vers les zones du cerveau spécialisées. Après cela le cerveau transmet alors un message retour qui déclenche la néoglucogenèse par l'intestin (26,27).

L'induction de la néoglucogenèse se traduit par une libération de glucose dans la veine porte, il est détecté par un récepteur de glucose il s'en suit une transmission de ce message au cerveau, cela va induire une diminution de la sensation de faim ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline de la production hépatique de glucose.

Ce n'est que lorsque le corps a obtenu tout ce dont il avait besoin, que les stimulations excitatrices disparaissent.

La prise alimentaire entraîne des stimulations qui vont activer également d'autres récepteurs qui provoquent la fabrication de messagers chimiques tels que la sérotonine, neurotensine, glucagon, cholécystokinine.

La sécrétine est une hormone intestinale produite par des cellules spéciales de la paroi intestinale. Elle est sécrétée après les repas et atteint le pancréas par la circulation sanguine.

B) Contrôle du processus digestif (motricité, sécrétion ...)

Le tube digestif et le SNE contrôlent les processus digestifs tels que la motricité digestive, les sécrétions exocrines ou endocrines (les sécrétions acides, bicarbonate, mucus) et la circulation sanguine.

Le système nerveux entérique commande le péristaltisme, le transit est assuré par celui-ci grâce à des contractions qui se propagent d'un bout à l'autre du tube digestif.

On retrouve différents types de neurones qui jouent des actions différentes, il y a les neurones efférents du SNE qui comprennent des neurones moteurs innervant le muscle lisse intestinal et réglant la motricité digestive, des neurones sécrétomoteurs innervant l'épithélium muqueux et contrôlant la sécrétion ou l'absorption et aussi des neurones vasomoteurs innervant le muscle lisse vasculaire et contrôlant le débit sanguin (28).

Le SNE contrôle la barrière intestinale, celle-ci a un rôle essentiel dans la fonction du tube digestif. Celui-ci doit à la fois permettre le passage de nutriments à travers l'intestin mais aussi empêcher le passage d'agents pathogènes ou toxiques dans le corps (29).

Le cerveau peut influencer des organismes commensaux (le microbiote entérique) indirectement, via des changements de mobilité gastro-intestinale et la sécrétion, ou alors la perméabilité intestinale, ou directement, via la signalisation de molécules sorties dans la lamina propria (des cellules entérochromaffines, des neurones).

Les cellules entérochromaffines sont les capteurs bidirectionnels importants qui règlent la communication entre le lumen de l'intestin et le système nerveux. L'innervation vagale centripète de cellules entérochromaffines fournit un sentier direct pour la signalisation d'entérochromaffines-cellule aux circuits neuronaux, qui peuvent avoir un rôle important dans la douleur et la modulation de réaction immunitaire, le contrôle d'émotions de fond et d'autres fonctions de l'homéostasie. La perturbation des interactions bidirectionnelles entre le microbiote entérique et le système nerveux peut être impliquée dans des états pathophysiologiques de

maladies gastro-intestinales aiguës et chroniques, y compris des troubles intestinaux fonctionnels et inflammatoires (30).

Comme le système nerveux, le microbiote entérique peut aussi moduler la mobilité intestinale. Par exemple, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus* peuvent promouvoir la mobilité, tandis que l'espèce *Escherichia* peut l'interdire. Les produits métaboliques de bactéries intestinales, comme des acides gras à chaîne courte ou des peptides (par exemple N-formylmethionyl-leucine-phenylalanine) peuvent stimuler le système nerveux entérique et influencer le taux de transit de l'intestin. La perturbation de l'équilibre qui existe entre la population du microbiote entérique différente pourrait, donc, prédisposer l'hôte au changement de mobilité et la sécrétion, qui aboutit à la diarrhée ou la constipation. Ces changements sont, à leurs tours, probables d'influencer l'équilibre du microbiote entérique (31).

Des bactéries intestinales peuvent aussi produire des substances comme la sérotonine, la mélatonine, le gamma aminobutyric acide (GABA), des catecholamines, de l'histamine et de l'acétylcholine, qui peuvent agir sur le système nerveux entérique de l'hôte (32).

C) Émotion et système nerveux entérique

De nombreuses expressions traduisent le lien entre les émotions et la partie centrale de notre corps tels que avoir « du cœur au ventre », « l'estomac noué », « la peur au ventre », « avoir du mal à digérer une expérience ».

Le système nerveux entérique par sa structure et sa chimie s'apparente au cerveau et souffre parfois des mêmes maux.

Le stress, ressenti au niveau du SNE agit directement sur la muqueuse intestinale et provoque la sécrétion de sérotonine qui est produite à 95 % par les cellules nerveuses de l'intestin. C'est un neurotransmetteur qui influence les « états d'âme ». Elle a la réputation d'être la molécule de l'humeur (33).

Le cerveau est conscient de l'introduction de microbes pathogènes dans l'étendue gastro-intestinale. Des études ont été réalisées chez des souris dépourvues de bactéries (germfree ou axénique), chez lesquelles on a introduit des bactéries cela a conduit à l'activation des noyaux du tronc cérébral et dans quelques cas cela est associé à un comportement semblable à l'anxiété (34).

D) Le système immunitaire intestinal

Les messages issus de l'intestin informent les centres supérieurs des conditions ambiantes. Le système digestif concentre entre 70 et 80 % des cellules du système immunitaire. Il permet de diriger une partie du dispositif de défense de l'organisme (35).

Le nerf vague possède des propriétés anti-inflammatoires via ses afférences qui peuvent, activer l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien ou axe corticotrope, entraînant la libération par les glandes surrénales de glucocorticoïdes à visée anti-inflammatoire : on parle d'axe neuro-endocrinien-immunitaire. Toute anomalie de cet axe peut favoriser une inflammation. Plus récemment il a été mis en évidence le rôle anti-TNF du nerf vague (TNF de l'anglais : tumor necrosis factor) (36).

II.2 En cas de pathologies

Des altérations du microbiome intestinal peuvent conduire à une dérégulation de la réponse immunitaire à la fois dans l'intestin et dans des sites effecteurs immuns tels que le système nerveux central.

Lorsque la communication entre le cerveau et le tube digestif est altérée, l'homéostasie est difficilement maintenue conduisant à l'apparition de pathologies telles que le syndrome de l'intestin irritable (SII), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), la maladie cœliaque (intolérance au gluten) ou des troubles alimentaires variés (anorexie mentale, obésité) (37).

II.2.1 Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable encore appelé colopathie fonctionnelle concerne 5% de la population en France.

C'est une maladie chronique pouvant évoluer avec des phases plus ou moins symptomatiques.

Ce n'est pas une maladie grave mais souvent la qualité de vie se trouve altérée. Il existe différents niveaux de sévérité des symptômes, souvent les patients ne consultent pas (38).

Le syndrome de l'intestin irritable associe douleurs abdominales et/ou inconfort ainsi que des troubles du transit sans anomalie organique. On retrouve un trouble de la sensibilité viscérale avec des anomalies au niveau périphérique (troubles de la perméabilité intestinale, micro-inflammation et des anomalies du microbiote) ainsi que des anomalies au niveau central (mécanismes de contrôle de la douleur médullaire ou corticale).

Malgré des progrès dans la connaissance de la physiopathologie de cette maladie il n'y a pas eu de progrès spectaculaires dans la prise en charge des patients.

Au niveau de l'actualité thérapeutique, on trouve une nouvelle conception qui implique une hypersensibilité viscérale ainsi qu'une perturbation des communications nerveuses bidirectionnelles entre le système nerveux central et le système nerveux entérique avec des anomalies pouvant se situer au niveau des contrôles médullaires de la douleur et/ou au niveau de l'intégration corticale.

Il a été également remarqué des anomalies au niveau périphérique, il se trouve une altération de la flore intestinale, une augmentation de la perméabilité intestinale ainsi qu'une inflammation de bas grade (39).

II.2.2 Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH).

- La *maladie de Crohn* est une affection inflammatoire du tube digestif qui touche le plus souvent les intestins. Elle peut toucher toutes les parois du tube digestif, de l'œsophage à l'anus. Parfois cette maladie s'accompagne aussi d'autres symptômes (articulaires, cutanés, oculaires, etc.).

C'est une affection persistante qui évolue par poussées, auxquelles se succèdent des phases d'accalmie (40).

- La rectocolite hémorragique est une inflammation chronique du colon et du rectum, évoluant par poussées successives. Elle touche l'intestin de façon plus ou moins étendue selon les cas.

La rectocolite hémorragique est une affection qui se caractérise par une alternance de phases d'activités (ou "poussées"), d'intensité variable, et de phases sans symptôme.

La pathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), n'est toujours pas complètement élucidée. Les causes de l'inflammation sont inconnues, mais il existe vraisemblablement des facteurs favorisants tels que des prédispositions génétiques (NOD2, IL-23R, IRGM), des facteurs immunologiques ainsi que des facteurs environnementaux.

Les MICI seraient la conséquence d'une rupture de la tolérance immunitaire de notre tube digestif vis à vis de notre flore bactérienne.

Des études ont été réalisées chez des animaux dépourvus de flore intestinale, il a alors été remarqué qu'il été difficile de leur induire une colite expérimentale (41).

La plupart des gènes actuellement reconnus comme impliqués dans la pathogénie des MICI sont liés aux interactions entre le système immunitaire et les bactéries.

Dans les pays industrialisés on retrouve une augmentation de l'incidence des MICI, du pour une part aux facteurs environnementaux tels que le régime alimentaire ou l'utilisation des antibiotiques.

De plus les patients atteints de MICI (particulièrement pour la maladie de Crohn) possèdent des anticorps (IgG) dirigés contre des antigènes de bactéries commensales de l'intestin (42).

II.2.3 Obésité

L'obésité est définie comme un excès de poids qui est associé à de possibles conséquences sur la santé humaine comme un risque important de maladies coronariennes, de diabète, de cancers ou de maladies dégénératives. Provoquant un risque de mortalité qui se trouve augmenté.

Cette maladie est définie par l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le ratio du poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètre. Le surpoids est défini par un IMC entre 25 et 29,9 kg/m² et l'obésité par un IMC supérieur à 30 kg/m². L'OMS estime que le taux d'obésité a triplé depuis 20 ans dans les pays en voie de développement.

Suite à un apport alimentaire trop important, plusieurs mécanismes liant la flore intestinale à l'obésité ont été proposés, parmi ceux-ci on trouve des mécanismes d'inflammation de bas grade, une dysrégulation du système nerveux endocrine, une augmentation du système endocannabinoïde ainsi qu'une altération des mécanismes métaboliques (43,44).

L'alimentation peut modifier la flore intestinale, ainsi l'excès calorique chez l'homme favorise la prolifération de la famille bactérienne Firmicutes.

Cette famille de bactéries permet une extraction intestinale plus efficace des nutriments.

La présence d'une inflammation due à une dysbiose pourrait provoquer des changements persistants dans le SNE et être responsable de troubles de motilité, hypersensibilité et dysfonctions (45).

L'étude des selles et des biopsies intestinales chez des sujets porteurs de pathologies diverses tels que l'obésité, le diabète de type I et II, les maladies inflammatoires de l'intestin, des troubles neurologiques, les maladies allergiques (asthme, maladie cœliaque), maladies rhumatismales et le cancer du côlon ont montré un déséquilibre de la flore intestinale, la dysbiose. A partir de cette constatation, des traitements par voie orale (prébiotiques, probiotiques) ou par transplantation fécale pour rééquilibrer la flore intestinale ont permis d'obtenir des premiers résultats encourageants sur des pathologies telles que les diarrhées à *Clostridium difficile* et la rectocolite hémorragique.

III Application de ce nouveau point de vue à l'autisme

III.1 Définition clinique

Définition de l'OMS : « *L'autisme est un trouble envahissant du développement (TED), caractérisé par un développement anormal ou déficient, manifesté avant l'âge de trois ans avec une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines suivants :*

- *interactions sociales réciproques,*
- *communication,*
- *comportements au caractère restreint et répétitif » (46).*

Depuis 1980, les classifications internationales utilisent le terme « Troubles envahissants du développement » (TED) pour désigner ce qui est également appelé « Autisme et troubles apparentés » (usage français), « troubles du spectre autistique » (TSA, usage international), ou parfois « autisme au sens large » (47).

La classification de référence des TED est la Classification internationale des maladies 10^e éditions (CIM-10).

La définition de l'autisme a beaucoup évolué depuis sa description en 1943 par Léo Kanner. Cette maladie est actuellement classée parmi les troubles envahissants du développement (TED).

D'après le site de la Haute Autorité de Santé les troubles envahissants du développement (TED) sont définis comme ceci :

« Les TED sont un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations. » (48).

III.2 Population touchée

L'autisme survient dans toutes les classes sociales et dans toutes les populations. Sa prévalence n'est pas facile à estimer, les critères diagnostiques varient en effet selon les nosographies. Au cours des dernières années, les recherches ont démontré une augmentation significative du taux de prévalence du trouble envahissant du développement. La prévalence étant la proportion de sujets dans une population qui est atteinte à un instant donné.

La première étude sur la prévalence de l'autisme a été réalisée par Monsieur Lotter en 1966 au Royaume-Uni, elle est alors estimée à 4,5 pour 10 000 (49).

L'autisme et les troubles envahissants du développement associés concernent environ 60 naissances sur 10 000 (50).

Le CDC (Center for Disease Control) estime que 1 enfant sur 88 a été identifié avec un trouble du spectre autistique (TSA). Il s'agit d'une augmentation de 23% depuis le dernier rapport en 2009 (1 enfant sur 110). Et, une augmentation de 78% depuis le premier rapport en 2007 (51).

L'autisme est la grande cause nationale 2012 car c'est un véritable problème de santé publique. En France, 430 000 personnes sont atteintes de troubles du spectre autistique (TSA) dont 108 000 enfants (Chiffre du Comité consultatif national d'éthique). Ces troubles du spectre autistique regroupent toutes les formes d'autisme, aussi bien celles légères (troubles de la communication) que celles sévères qui obligent les personnes à vivre accompagnées. Mais de nombreuses personnes ne sont pas diagnostiquées. Au total, on estime que près de 600 000 personnes pourraient être touchées, et une naissance sur 150 serait concernée (52).

Une étude épidémiologique de prévalence sur l'autisme a été publiée dans une revue de littérature mise en place par l'institut national de veille sanitaire. Cette étude s'est basée sur un ensemble documentaire pour n'en retenir que 43 articles publiés de 2000 à 2009.

On retrouve, selon les critères de la CIM 10 :

- Un taux de prévalence de l'autisme typique allant de 8,6 en Islande à 40 aux USA pour 10 000 enfants.

- Un taux de prévalence de l'autisme atypique variant de 10,8 au Royaume-Unis à 12 au Danemark pour 10 000 enfants.
- Un taux de prévalence du syndrome d'Asperger de 1 à 29 pour 10 000 enfants.
- Pour l'ensemble des TED et pour les troubles du spectre autistique (autisme typique, atypique, syndrome d'Asperger et autres TED), sur les 26 études il y avait 16 études où les taux de prévalence ont été supérieurs à 50 pour 10 000 (53).

Cette augmentation est en partie due à une meilleure détection des formes les moins sévères des troubles autistiques, il y a un élargissement de la population considérée comme atteinte.

On trouve également une grande disparité entre les différentes études épidémiologiques, en effet les modalités de recrutement sont très variables d'une étude à l'autre.

En ce qui concerne l'autisme de Kanner, il s'agit d'une réelle augmentation d'ailleurs confirmée par de multiples études épidémiologiques (54).

On note un fort déséquilibre du sex-ratio, en effet les troubles du spectre autistique sont presque 5 fois plus fréquents chez les garçons que chez les filles.

Les plus fortes hausses ont été au fil du temps chez les enfants hispaniques (110%) et les enfants noirs (91%). Nous pensons qu'une partie de cette augmentation est due à une plus grande sensibilisation et une meilleure identification de ces groupes. Toutefois, cette constatation n'explique qu'une partie de l'augmentation au fil du temps (55).

III.3 Signes cliniques

Les troubles du spectre autistique sont un ensemble de perturbations du développement caractérisés par des dépréciations dans les interactions sociales divers degrés de déficits de communication verbale et non verbale ainsi qu'un caractère répétitif et stéréotypé des comportements.

Les symptômes de la triade autistique évoluent tout au long de la vie, généralement ils apparaissent avant l'âge de trois ans. Les signes cliniques de l'autisme sont très variables, non seulement en fonction des individus mais également pour une même personne au cours du temps. Quelques symptômes peuvent être plus ou moins marqué à un moment donné et fluctuer en intensité et en nature à un autre moment (56).

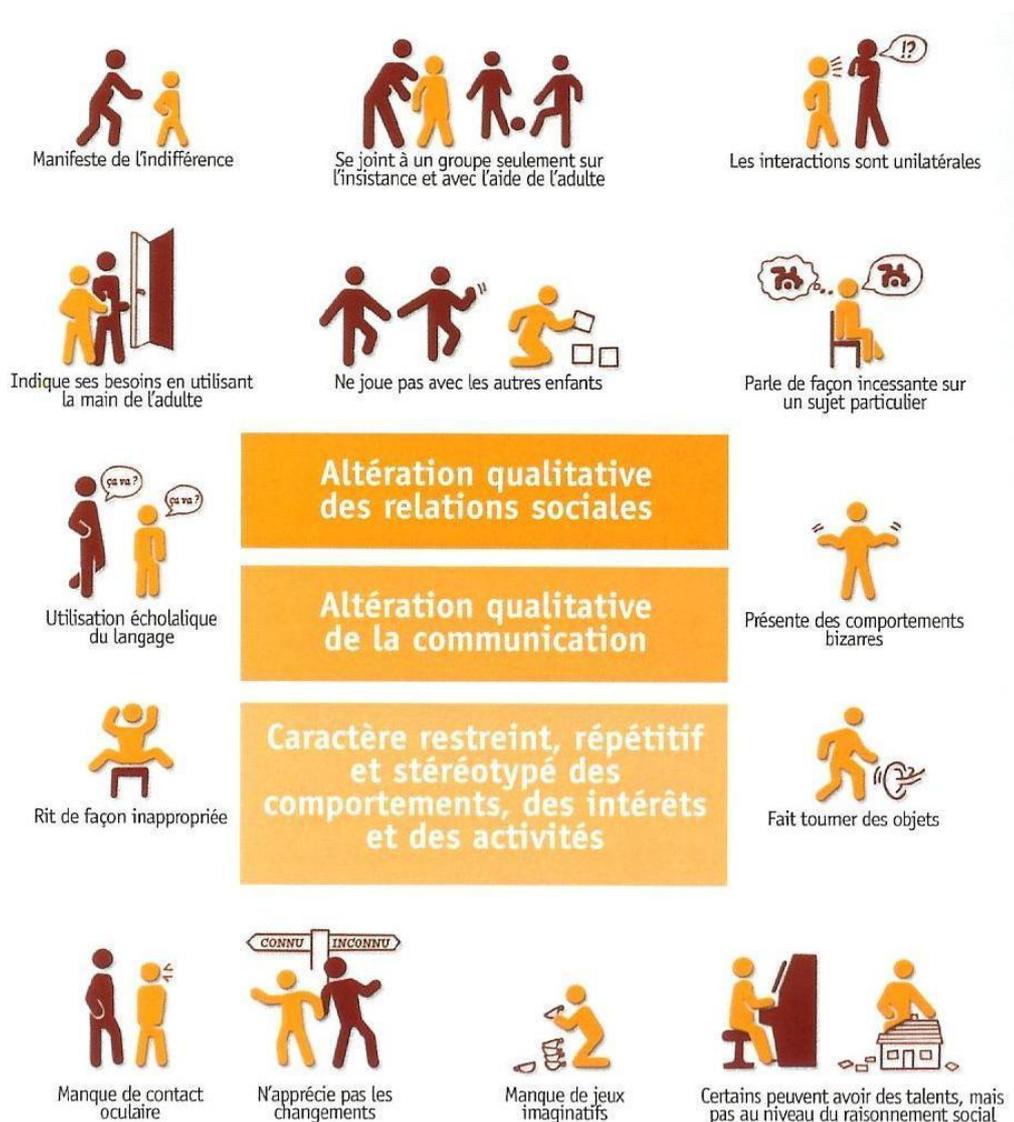


Figure 5: Affiche présentant des spécificités chez les personnes autistes. D'après le site <http://www.ted-caetera.fr/les-signaux-d-alarme-c21242752>

III.3.1 Les troubles des interactions sociales

L'isolement, décrit par L. KANNER sous le terme de « aloneness », est le signe majeur de ce syndrome.

L'enfant autiste n'établit que rarement le contact, il semble même l'éviter.

L'enfant ne regarde pas en face, il a un regard vide, transparent.

Il est indifférent à ce qui l'entoure, il semble même ne pas comprendre ce que l'on attend de lui. Il a un manque de réactivité aux autres.

La gestuelle et les mimiques faciales sont pauvres ou mal adaptées au contexte.

Il peut être inquiet lorsqu'il est sollicité (57).

III.3.2 Déficience de la communication verbale et non-verbale

Chez les personnes présentant un trouble autistique, le développement du langage est très variable. Certains commencent à parler puis apparaît une période de régression, d'autres ne parleront jamais. Une partie d'entre eux semblent posséder le langage mais ont des difficultés de compréhension, on retrouve des difficultés à manier les pronoms personnels avec une inversion pronominale fréquente (utilisation du « tu » à la place du « je »), la présence d'écholalies (répétitions involontaires et automatiques de mots) est également fréquente, ils sont incapables d'utiliser des mots détournés de leur sens habituel.

L'humour n'est pas compris par l'enfant et les mots dont la signification varie selon le contexte sont plus difficiles d'accès.

Cela touche également la communication non verbale, les personnes autistes ont peu d'expressions faciales et corporelles. Les signes de joie, de colère, de peur sont restreints. Les gestes associés aux expressions sont également limités tel que dire au revoir, désigner du doigt. L'enfant n'initie pas de gestes interactifs et n'imites pas non plus celui des adultes. Fréquemment les personnes ont des difficultés à reconnaître, et à comprendre les émotions d'autrui (58).

III.3.3 Les troubles du comportement

Les comportements sont caractérisés par des bizarreries ou des mouvements stéréotypés.

On trouve des gestes rythmiques répétés au cours de la journée tels que des battements de mains, un balancement du corps, des tournoiements. L'activité des enfants est répétitive et pauvre, leurs intérêts sont restreints.

La relation qu'ils ont avec les objets est également particulière, et leur usage en est détourné comme faire tourner les roues d'une petite voiture plutôt que de la faire rouler sur le sol, aligner des jouets.

On constate également un attachement à des choses inhabituelles telles que cailloux, fil, bâton.

Fréquemment les personnes autistes opposent une forte résistance au changement, ils ont un besoin d'immuabilité. Même des modifications mineures peuvent les perturber fortement. Ils ont besoin d'établir et de maintenir des repères stables. Par exemple ils seront très perturbés s'ils n'empruntent pas le chemin habituel pour aller à l'école.

III.3.4 Autres signes

On retrouve également chez les personnes atteintes d'autisme d'autres signes tels que de l'anxiété, des troubles du comportement alimentaire, des violents accès de colère ainsi que fréquemment des troubles du sommeil.

Certaines anomalies, en particulier auditives sont perceptibles. On a une indifférence apparente au monde sonore c'est à dire que l'enfant ne répond pas à son nom, il semble insensible aux bruits extérieurs par ailleurs il peut avoir peur de certains bruits tel un chuchotement. On trouve ces anomalies également au niveau visuel.

Ils peuvent avoir des réactions inhabituelles en présence de chaleur, de froid ou de douleur, certains n'exprimeront jamais leur souffrance (59).

Chez ces enfants, une variété de troubles gastro-intestinaux et des symptômes associés ont été fréquemment rapportés.

III.4 : Les signes précoces de l'autisme

Les signes évocateurs d'un risque de trouble envahissant du développement sont rapportés par les parents lors de la croissance de leur enfant, dès la première année il peut y avoir, par exemple, constatation de l'absence ou la rareté de contact par le regard, de l'orientation à l'appel du prénom, l'absence de curiosité, une indifférence au monde extérieur, l'angoisse de l'étranger et on peut voir apparaître des perturbations du langage ou de la socialisation. Ces signes ne sont pas prédictifs d'autisme, il paraît nécessaire de bien faire la différence entre prédiction et repérage précoce.

Parfois on constate des périodes de progression normale suivie de régressions.

Il n'existe pas pour le moment de diagnostic biologique, il est clinique, il est basé sur un entretien orienté avec les parents ainsi qu'une observation clinique directe de l'enfant. On recherche également des pathologies associées et des éléments étiologiques par divers examens comme celui de la vue, de l'audition, une consultation neurologique et génétique.

Plus tard, le langage peut être absent ou, s'il existe, se limiter à quelques mots répétés, sans valeur de communication. Quand il se développe davantage, il reste modifié, à la fois dans sa musique et dans sa structure, la voix est mécanique, sans nuance. Quant aux troubles de la socialisation, l'enfant s'isole, il ne répond pas aux sollicitations, il fuit l'échange visuel (60,61).

Il existe des signes d'alerte absolue qui sont :

- Une absence de mot à 18 mois.
- Une absence de geste social, de babillage à 12 mois.
- Toute perte de compétence sociale ou de langage quel que soit l'âge.

Il faudra dans ces cas faire des examens complémentaires.

III.5 : Classification

La définition des TED fait référence à trois classifications :

- La Classification internationale des maladies 10e édition (CIM-10) qui comprend des descriptions cliniques et des directives pour le diagnostic ainsi que des critères diagnostiques pour la recherche ;
- Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – 4e édition, (DSM-IV-TR) ;
- La Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent révisée en 2000 (CFTMEA-R-2000) (62).

Dans la CIM-10, les TED sont classés dans les troubles du développement psychologique.

Huit catégories de TED sont identifiées dans la CIM-10 :

- F84.0 autisme infantile ;
- F84.1 autisme atypique (trois sous-classes ont été proposées par l'OMS dans la mise à jour 2007 du chapitre V de la CIM-10 : autisme atypique en raison de l'âge de survenue, autisme atypique en raison de la symptomatologie, autisme atypique en raison de l'âge de survenue et de la symptomatologie) ;
- F84.2 syndrome de Rett ;
- F84.3 autre trouble désintégratif de l'enfance ;
- F84.4 hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
- F84.5 syndrome d'Asperger ;
- F84.8 autres troubles envahissants du développement ;
- F84.9 trouble envahissant du développement, sans précision.

Dans les DSM-IV-TR, les TED sont caractérisés par des déficits sévères et une altération envahissante de plusieurs secteurs du développement, capacités d'interactions sociales réciproques, capacités de communication ou par la présence de comportements, d'intérêts et d'activités stéréotypés.

Les TED comprennent cinq catégories :

- F84.0 [299.00] trouble autistique ;
- F84.2 [299.80] syndrome de Rett ;
- F84.3 [299.10] trouble désintégratif de l'enfance ;
- F84.5 [299.80] syndrome d'Asperger ;
- F84.9 [299.80] trouble envahissant du développement non spécifié (y compris autisme atypique) (63).

Dans la dernière révision de la CFTMEA en 2000, les termes « troubles envahissants du développement » et « psychoses précoces » sont considérés comme équivalents et comprennent les catégories suivantes :

- 1.00 autisme infantile précoce, type Kanner ;
- 1.01 autres formes de l'autisme ;
- 1.02 psychose précoce déficitaire - retard mental avec troubles autistiques ou psychotiques ;
- 1.03 syndrome d'Asperger ;
- 1.04 dysharmonies psychotiques ;
- 1.05 troubles désintégratifs de l'enfance ;
- 1.08 autres psychoses précoces ou autres TED ;
- 1.09 psychoses précoces ou TED non spécifiés.

La CFTMEA-R est une classification utilisée en France et dans certains pays européens. Elle ne donne pas de critères diagnostiques des différents TED, mais seulement une brève description.

Elle est spécifique à l'enfant et à l'adolescent et n'a pas de correspondance chez l'adulte.

Elle est en cours de révision (64).

Tableau 3. Correspondance entre la CIM-10, le DSM-IV-TR la CFTMEA-R pour les différentes catégories de troubles envahissants du développement (TED) d'après les recommandations de la FFP, HAS 2005 (8)		
CIM-10	DSM-IV-TR	CFTMEA-R
• Autisme infantile	• Trouble autistique	• Autisme infantile précoce – type Kanner
• Syndrome de Rett	• Syndrome de Rett	
• Autre trouble désintégratif de l'enfance	• Trouble désintégratif de l'enfance	• Troubles désintégratifs de l'enfance
• Syndrome d'Asperger	• Syndrome d'Asperger	• Syndrome d'Asperger
• Autisme atypique	• Trouble envahissant du développement non spécifié (y compris autisme atypique)	• Autres formes de l'autisme
• Autres TED		• Psychose précoce déficitaire. Retard mental avec troubles autistiques ou psychotiques
		• Autres psychoses précoces ou autres TED
		• Dysharmonies psychotiques
• Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés	-	-

Figure 6 : Correspondance entre les classifications pour les différentes catégories de troubles envahissant du développement. D'après le site de la HAS sur l'état des connaissances de l'autisme.

Dans le cadre des troubles envahissants du développement (TED), la classification internationale des maladies (CIM-10) est la classification de référence. En effet, cette classification est reconnue et utilisée sur le plan international ; ses formulations diagnostiques s'appliquent à tous les âges de la vie ; elle est intéressante dans la cohérence des échanges entre la personne elle-même et sa famille ainsi que pour les échanges entre scientifiques.

Toute autre classification doit établir des correspondances par rapport à celle-ci.

III.6 : Les principales formes cliniques

Il y a une grande variation des niveaux observés qui rend complexe la présentation de ces pathologies, en effet cela concerne des personnes ayant un handicap intellectuel sévère ainsi que celles ayant un quotient intellectuel dans, ou au-dessus de la moyenne.

- Le syndrome d'Asperger :

Il correspond à une forme d'autisme dans laquelle les fonctions cognitives et le développement du langage sont conservées avec un quotient intellectuel normal ou supérieur à la normale. Ils souffrent surtout d'anomalies du contact social, leurs intérêts sont restreints, on retrouve un isolement. Ils ont parfois un intérêt démesuré dans un domaine précis. Leur expression orale est souvent maladroite.

- L'autisme de Kanner

L'autisme de Kanner ou autisme infantile précoce est la forme la plus sévère mais aussi la plus typique. On y retrouve tous les traits caractéristiques qui apparaissent généralement au cours de la première année.

- L'autisme atypique

L'autisme atypique ou plus largement le groupe des troubles envahissants du développement non spécifiés. On a une apparition des symptômes qui est retardée (généralement après 3 ans) ou alors on a une absence de certains signes dans un ou deux des trois domaines nécessaires au diagnostic de l'autisme. On le retrouve souvent chez des enfants présentant un retard mental profond.

- Le trouble désintégratif de l'enfance

Il se distingue par l'existence d'une phase normale de développement jusqu'à l'âge de 24 mois, puis par une perte brutale des acquisitions et des compétences (perte du langage, de la propreté) (65).

III.7 Etiologies

L'autisme est une pathologie très complexe, les signes cliniques peuvent varier fortement d'une personne à une autre.

Aujourd'hui l'étiologie de l'autisme est toujours mal connue, de nombreuses pistes ont été étudiées.

III.7.1 Facteurs génétiques

Des études ont montré que chez les jumeaux homozygotes (c'est à dire « vrais » jumeaux ayant en commun la totalité de leur patrimoine génétique), si un des deux enfants est atteint de TSA, alors l'autre sera affecté dans environ 36-95% des cas. Chez les jumeaux hétérozygotes (« faux » jumeaux, ne partageant que la moitié de leur patrimoine, comme les frères et sœurs d'une fratrie) si un enfant a un TSA, alors l'autre est affecté dans environ 0-31% des cas.

- Les parents qui ont un enfant atteint de TSA ont un risque de 2% à 18% d'avoir un deuxième enfant, qui est également affecté.
- Les TSA ont tendance à se produire plus souvent chez les personnes atteintes de certaines maladies génétiques ou chromosomiques. Environ 10% des enfants atteints d'autisme sont également identifiés comme ayant le syndrome de Down, syndrome du X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville, et d'autres troubles génétiques et chromosomiques (66).

Les facteurs génétiques ont donc un impact dans l'apparition de l'autisme, même si la génétique des TSA est complexe et loin d'être totalement comprise. Il apparaît également que l'intervention des facteurs environnementaux soit nécessaire pour l'expression de la maladie.

III.7.2 Facteurs environnementaux

Beaucoup de théories ont été présentées dans ce domaine, mais aucune preuve scientifique ne permet de confirmer ou d'infirmer ces différents facteurs de risque possible.

Les études tendent à dire que :

- . Les enfants nés de parents plus âgés courent un risque légèrement plus élevé. En effet l'âge paternel (> 39 ans) et l'âge maternel (> 35 ans) sont restés un facteur de risque significatif d'autisme.

- . Un faible pourcentage d'enfants qui sont nés prématurément ou avec un poids insuffisant à la naissance sont plus à risque d'avoir des troubles du spectre autistique (TSA).

- . Certains médicaments nocifs pris pendant la grossesse ont été associés à un risque plus élevé de troubles du spectre autistique, par exemple, les médicaments sur ordonnance contenant de l'acide valproïque.

- . L'ingestion d'alcool durant la grossesse serait également un facteur de risque.

- . Une exposition de la mère durant la grossesse à des facteurs chimiques tels que les pesticides organophosphorés ou le benzène (1,4) augmenterait de façon significative le risque d'autisme pour l'enfant (67).

- . Les facteurs toxiques sont ceux qui sont le plus étudiés à l'heure actuelle. On parle surtout du mercure.

Il y a eu une hypothèse vaccinale avec notamment l'implication du virus de la rubéole ou de l'excipient mais depuis cette théorie a été invalidée par de nombreuses recherches (68).

Les caractéristiques psychologiques des parents ne sont pas un facteur de risque dans la survenue des TED.

Les facteurs environnementaux sont nombreux et variés, ils jouent très certainement un rôle mais leur implication dans les troubles autistiques est difficile à prouver.

On se pose également la question des facteurs cérébraux, y aurait-il des anomalies cérébrales ? Ces questions sont toujours en suspens mais les progrès dans le domaine de l'imagerie cérébrale permettent progressivement d'y répondre.

III.8 Signes cliniques au niveau du tractus digestif

Les enfants atteints de troubles du spectre autistique ont tendance à souffrir de problèmes gastro-intestinaux graves (69).

Même si l'on ne sait pas avec précision quel est le pourcentage d'enfants autistes qui souffrent d'une pathologie gastro-intestinale déterminée, plusieurs études montrent que celui-ci pourrait dépasser 60 à 70 %. Les données ont permis de révéler une atteinte du tractus gastro-intestinal qui touche l'œsophage, l'estomac, le duodénum et le côlon (70).

III.8.1 : Troubles du transit

A) Diarrhée :

Le symptôme que l'on retrouve le plus souvent est la diarrhée, selon les chercheurs elle atteindrait 75% des enfants souffrants de troubles du spectre autistique présentant des problèmes digestifs (71). Elle se définit par la présence de selles liquides et fréquentes qui s'accompagne d'un besoin impérieux d'aller à la selle (celles-ci présentent la particularité d'être excessivement molles et non formées). De nombreux enfants n'ont jamais émis une seule selle adéquatement formée au cours de leur vie.

En général, la fréquence est d'une à trois fois par jour. On observe souvent une période d'hyperactivité précédant le besoin de déféquer.

Souvent les parents parlent de matières mal odorantes qu'ils décrivent fréquemment comme étant « acide », « métallique » (72).

Une anamnèse et un examen physique permettront de définir l'âge auquel les symptômes sont apparus surtout si ceux-ci sont survenus brusquement ou progressivement. Il est important d'évaluer la croissance de l'enfant et sa nutrition (73).

B) Constipation :

A l'inverse, de nombreux enfants souffrent, quant à eux, de constipation. Dans ce cas, les selles sont dures et volumineuses ou alors peu fréquentes. On remarque que même après une longue période de stagnation dans le colon, les selles sont malgré tout souvent liquides et non pas fermes comme l'on pourrait s'y attendre, cette constipation augmente le degré d'irritabilité et d'hyperactivité de l'enfant (74).

Les enfants autistes peuvent présenter des anomalies sensorielles qui se caractérisent par des retentions de selles liés à des troubles du comportement, ce cas ne relève pas du trouble organique.

Lors de l'évaluation il faut déterminer ce que la famille ou l'enfant veut dire quand ils utilisent le terme de constipation, la fréquence, la cohérence et la taille des selles, et si l'enfant ressent des douleurs abdominales.

L'examen rectal permet d'évaluer le degré de rétention des selles, la tonicité du sphincter anal et l'absence ou non de sang et contribuera ainsi à rassurer la famille sur la normalité de l'anatomie de leur enfant. Il n'a pas besoin d'être répété lors de consultations ultérieures.

Un laxatif est recommandé pour la gestion journalière de la constipation chez l'enfant (75).

C) Douleur abdominale :

Ces enfants présentent des symptômes précis et spécifiques qui sont habituellement associés à la maladie intestinale inflammatoire mais il ne s'agit pas dans leur cas de la forme classique de la maladie. En effet on ne retrouve pas chez ces enfants les signes histopathologiques spécifiques pour poser le diagnostic chez eux.

Ils éprouvent des douleurs et manifestent celles-ci à leur manière. Il est souvent difficile de dissocier les comportements de l'enfant dû à la douleur de ceux associés à l'autisme. La plupart des enfants autistes ne s'exprimant pas il leur faut trouver un moyen d'expression de douleur. Certains enfants vont se laisser tomber sur le sol tout en criant, d'autres vont se frictionner les deux côtés de l'abdomen avec la paume de main, d'autres enfants vont pleurnicher toute la journée et seront irritables. On peut être confronté à des changements de comportement comme l'automutilation, l'agression et les troubles du sommeil. De nombreux enfants ont trouvé des façons de soulager leur inconfort, certains utilisent des postures spécifiques, ils tentent d'exercer une pression sur la partie inférieure de leur abdomen. L'évaluation de la douleur abdominale chez un enfant ayant de faibles facultés de communication est un défi (76).

D) Autres troubles:

Des données ont permis de révéler chez les enfants autistes une atteinte du tractus gastro-intestinal dans son ensemble.

Le Dr Horvath a d'ailleurs découvert qu'environ 70 % de ces enfants souffraient d'œsophagite et de duodénite (77).

L'anomalie la plus importante que l'on ait pu observer est certes la présence d'une hyperplasie lymphoïde nodulaire et d'une entérocolite.

L'inflammation chronique donne lieu à un stress oxydatif continu du tissu gastro-intestinal.

On peut trouver chez les enfants des signes de reflux gastro-oesophagien (RGO), qui est le passage du contenu gastrique dans l'œsophage.

On observe également une hypertrophie marquée des nodules lymphoïdes de l'iléon terminal et, à moindre degré du côlon.

III.8.2 Perméabilité intestinale

Un test de perméabilité intestinale est réalisé afin d'en déterminer son degré de perméabilité. C'est une épreuve permettant de confirmer l'intégrité ou la pathologie de la muqueuse intestinale.

Ce test a été réalisé avec de nombreux marqueurs comme le chrome 51 radioactif mais actuellement on utilise le D-mannitol et le lactitol, qui sont des dérivés réduits respectivement du D-mannose et du lactose. Ils sont d'une innocuité totale.

Le protocole est simple, après avoir vidé la vessie on fait boire le matin à jeun une solution hyperosmolaire de mannitol et lactitol à raison de 10 ml par tranche de 10 kg et un maximum de 50 ml pour les adultes. La personne reste à jeun pendant 5 heures et peut boire à volonté, toutes les mictions sont recueillies et on envoyées à un laboratoire.

Après absorption, le mannitol et le lactitol sont peu métabolisés, la mesure de leurs concentrations urinaires permet d'avoir un ordre de grandeur de la taille des pores de l'intestin. Ils permettent par conséquent de refléter la taille des molécules exogènes qui passent dans la circulation générale.

Le test de perméabilité intestinale mesure donc le rapport des grosses molécules (le lactitol : L un dimère) sur les petites molécules (le mannitol : M, un monomère) soit le rapport L/M proche de 2%. Ce qui signifie que la grande majorité des molécules absorbées normalement chez l'enfant et l'adulte est sous forme monomérique (78).

Une étude a évoqué des anomalies de perméabilité intestinale chez 9 enfants sur 21 avec syndrome autistique soit 43%, aucun cas n'a cependant été signalé chez les 40 personnes qui formaient le groupe témoin. Cette augmentation de perméabilité pourrait être à l'origine d'une augmentation du passage des peptides alimentaires à travers une muqueuse intestinale endommagée (79).

III.8.3 Etudes réalisées

Première étude:

Une étude a été réalisée à l'université de Maryland à Baltimore par un professeur agrégé de gastro-entérologie pédiatrique, il a étudié la prévalence des symptômes gastro-intestinaux et des troubles du sommeil chez des enfants autistes en comparaison à leurs frères et sœurs en bonne santé.

Voici les résultats obtenus dans ce tableau :

		Enfants autistes (n=296)	Frères et sœurs en bonne santé (n=44)
		%	%
Nombre de symptômes gastro-intestinaux	No	7,23	68,18
	1	18,07	15,91
	2	18,07	11,36
	3	24,10	2,27
	>4	32,53	2,27
	Tout le groupe	49,40	6,82
Problèmes de sommeil	Autistes présentant des problèmes gastro- intestinaux	55	
	Autistes sans problèmes gastro-intestinaux	14	
	En bonne santé avec problèmes gastro-intestinaux		28
	En bonne santé sans problèmes gastro-intestinaux		3

Figure 7 : Tableau de données d'une étude réalisée sur les troubles intestinaux de patients autistes, d'après Horvath, 1999.

Cette étude permet de confirmer que les enfants autistes sont atteints d'un nombre important de symptômes gastro-intestinaux on a par exemple 32,53 % des enfants autistes qui présentent au minimum quatre troubles différents alors que chez leurs frères et sœurs en bonne santé il n'y en a que 2,27%.

Cette étude montre également que les troubles gastro-intestinaux ont un impact sur le sommeil de ces enfants, en effet dans cette étude 55% d'entre eux ont des troubles du sommeil.

Dans un compte-rendu, le groupe de recherche a décrit les divers symptômes gastro-intestinaux dont souffraient 36 enfants autistes, notamment une diarrhée chronique, des réveils nocturnes, des gaz et des ballonnements.

Une endoscopie a été réalisée chez 36 enfants autistes, les résultats suivants ont été obtenus:

- 69,4 % présentaient un reflux œsophagien. L'œsophagite peut expliquer en partie l'irritabilité soudaine et le comportement agressif présent chez un bon nombre de ces enfants.
- 41,6% présentaient une gastrite chronique. Aucun enfant ne présentait d'infection à *Helicobacter*.
- 66,6 %, une inflammation chronique non spécifique du duodénum (nombre accru de lymphocytes et de plasmocytes) (80).

Deuxième étude:

Cette étude épidémiologique a pour objectif d'évaluer la fréquence des troubles digestifs au sein d'une large cohorte d'enfants autistes en France. Dans celle-ci un questionnaire a été adressé à 915 familles d'enfants autistes regroupés au sein de l'association Autisme-France.

Les familles d'enfants présentant un syndrome complexe, ne répondant pas aux critères du DSM IV ont été exclu de cette étude.

Le questionnaire envoyé aux familles été composé de questions simples présentées de telle sorte que la réponse soit aisément accessible pour les parents.

Le groupe témoin était composé par les enfants sains issus de la même famille.

Résultats: Critères majeurs

(NS : non significatif, S : significatif, TS : très significatif)

L'étude préliminaire concerne les 101 premiers dossiers reçus sur 915 adressés aux familles (11 %) Critères majeurs	Autistes (n=60)	Non autistes (n=41)	Interprétation
Sexe (M/F)	78/22	56/44	S
Age moyen (ans)	8,85	8,10	NS
Poids moyen (kg)	29	28	NS
Taille moyenne (cm)	114	109	NS
Allaitement maternel %	66.7	63.4	NS
Allaitement difficile %	19.6	5	S (p=0,02)
Age de diversification %	3.01	3.00	NS
Mastication difficile %	68.8	27.5	TS (p<0,001)
Aversion %	46.67	29.27	TS (p<0,001)
Compulsion %	76.67	24.39	TS (p<0,001)
Reflux gastro-oesophagien %	23.3	7.3	TS (p<0,01)
Pleurs inexplicables %	50.0	2.4	S (p=0,025)
Douleurs abdominales %	40.70	14.6	TS (p=0,001)
Nombre moyen de selles par semaine	8.65	7.18	NS
Consistance normale des selles (ni molles, ni débris non digérés) %	36.20	87.80	TS (p=0,001)
Ballonnement abdominal %	55.4	33.4	TS (p=0,001)
Emission de gaz %	53.8	20	TS (p=0,001)
Signes d'allergie %	46.67	36.59	NS
Chirurgie digestive %	5.0	2.4	NS

Figure 8 : Résultats d'une étude épidémiologique sur les troubles digestifs des enfants autistes d'après Hadji, 2005

La répartition des sexes est conforme aux données de la littérature, en effet dans cette étude il y a beaucoup plus d'enfants autistes du sexe masculin que d'enfants du sexe féminin.

Cette étude confirme une fréquence élevée de certains troubles tels que des douleurs abdominales, des émissions de gaz, ballonnement abdominal.

La présence de selles anormales est retrouvée dans environs 2/3 des cas (81).

III.9 Implication du microbiote dans l'autisme

III.9.1 : Modification de la composition en bactéries

De nombreuses études ont été réalisées chez des enfants autistes pour comparer leur flore intestinale à celle d'autres enfants. Les résultats sont souvent les mêmes, des modifications sont observées dans les espèces bactériennes présentes au niveau des intestins, les autistes semblent avoir une flore bactérienne un peu particulière (82).

La piste bactérienne chez les enfants autistes a été suggérée en 1998 par une américaine Ellen Boite. Elle est bénévole dans les hôpitaux et mère d'un enfant autiste, à partir de ses propres observations et de données bibliographiques, elle a alors suggéré que la maladie pouvait être la conséquence d'une surreprésentation de la bactérie du tétanos : *Clostridium tetani* (83). C'est un bacille anaérobie présent dans le sol, les fèces des animaux et des hommes. Bactérie mobile durant sa croissance, grâce à des flagelles, puis les perd pour développer une spore terminale.

De nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer ce qui diffère au niveau de la flore bactérienne.

Le docteur Sydney Finegold a mis en évidence que le nombre d'espèces clostridiennes était supérieur chez les enfants autistes par comparaison à ceux du groupe témoin. Il a également montré que le nombre de bactéries anaérobies sporulées et de bactéries microaérophiles provenant des échantillons de l'estomac et du duodénum sont considérablement plus élevés chez les enfants autistes alors que chez les enfants du groupe témoin, elles étaient relativement absentes (84).

En 2010, le nombre de bactéries du type *Desulfovibrio* retrouvées dans les selles d'enfants autistes était 8,6 fois plus important (0,276% de leur flore intestinale) que dans celles d'enfants non malades (0,032% de leur flore intestinale) (85).

Desulfovibrio est un bacille à Gram négatif, pouvant prendre des formes variées (droits, incurvés ou de forme sigmoïde). *Desulfovibrio* spp se retrouve principalement dans les sédiments ou les boues et l'environnement marin mais aussi dans l'intestin de l'homme et des animaux.

Dans les deux cas que ce soit *Clostridium tetani* ou le genre *Desulfovibrio*, ce sont des bactéries réputées produire un grand nombre de composés, qui libérés dans les veines atteignent le cerveau.

De nombreuses études mettent également en avant la présence de variétés de *Sutterella* dans les spécimens muqueux iléiques de biopsies de patients avec des troubles du spectre autistique. Les séquences de *Sutterella* représenteraient 1 à 7 % des séquences bactériennes totales (86).

Il y a également une diminution de bactéries considérées comme bénéfiques comme par ex : *Bifidobacterium longum* et *B. adolescentis*.

Voici quelques exemples d'études qui ont été réalisées :

Première étude:

Une étude a été réalisée à Chicago sur un groupe de patients autistes et un groupe témoin. Les échantillons de selles ont été recueillis dans un hôpital pour enfants (suite à un consentement éclairé des parents ou tuteurs).

Les patients étudiés sont des autistes chez qui la maladie s'est développée tard, et tous ont eu des symptômes gastro-intestinaux, principalement diarrhée et ou constipation.

Beaucoup de ces patients étaient sous un régime sans gluten et sans caséine alimentaire.

Tous les patients n'avaient reçu aucun agent antibactérien pendant au moins un mois avant l'étude.

Les échantillons de selles ont été envoyés dans un laboratoire, puis congelés à -70°C . Toutes les manipulations microbiologiques ont été effectuées dans une chambre anaérobie.

Le test de Student a été utilisé pour connaître la différence entre les moyennes de comptage de *Clostridium* et *Ruminococcus* (87). C'est un test paramétrique qui est utilisé pour comparer deux échantillons indépendants et/ou appariés.

Le nombre d'espèces de *Clostridium* trouvés dans les selles des enfants autistes était plus grand que dans les selles des enfants du groupe témoin.

Table 1. *Clostridium* and *Ruminococcus* species isolated from stool specimens of children with autism and control children.

Identified or nearest known species	Similarity, ^a %	Highest counts (cfu/g) in stool specimens	
		From autistic children	From control children
<i>Clostridium</i> spp.			
<i>C. aminobutyricum</i>	92.7 ^b	2.0 × 10 ⁵	—
<i>C. bifementans</i>	95.0	2.0 × 10 ⁹	—
<i>C. butyricum</i>	100.0	1.6 × 10 ³	3.2 × 10 ⁴
<i>C. clostridioforme</i>	95.0	4.0 × 10 ⁵	—
<i>C. cocleatum</i> ^c	93.5	3.0 × 10 ⁴	—
<i>C. difficile</i> ^d	100.0	8.0 × 10 ²	—
<i>C. disporicum</i> 1	98.3	—	1.8 × 10 ⁴
<i>C. disporicum</i> 2	98.1	3.0 × 10 ⁶	4.2 × 10 ⁵
<i>C. glycolicum</i>	97.5	4.0 × 10 ⁵	9.0 × 10 ⁵
<i>C. innocuum</i>	98.7	2.0 × 10 ⁹	3.0 × 10 ⁴
<i>C. lactifermentum</i>	99.7	8.0 × 10 ⁵	3.0 × 10 ⁵
<i>C. nexile</i>	96.0	3.0 × 10 ⁷	—
<i>C. orbiscindens</i> 1	99.8	8.0 × 10 ⁷	3.0 × 10 ⁵
<i>C. orbiscindens</i> 2	97.9	4.0 × 10 ⁴	9.0 × 10 ²
<i>C. orbiscindens</i> 3	97.0	4.6 × 10 ⁴	—
<i>C. paraputrificum</i>	99.9	2.1 × 10 ⁶	3.0 × 10 ⁵
<i>C. perfringens</i>	99.9	1.8 × 10 ⁴	2.1 × 10 ⁵
<i>C. ramosum</i>	100.0	6.0 × 10 ⁷	—
<i>C. roseum</i>	99.6	3.2 × 10 ³	—
<i>C. scindens</i>	99.2	9.0 × 10 ⁷	—
<i>C. sordellii</i>	98.6	4.8 × 10 ⁴	1.2 × 10 ⁴
<i>C. spiroforme</i>	99.5	4.0 × 10 ⁴	1.8 × 10 ⁵
<i>C. subterminale</i>	99.4	1.0 × 10 ⁹	3.0 × 10 ³
<i>C. symbiosum</i>	99.0	4.0 × 10 ⁹	6.0 × 10 ³
<i>C. tertium</i>	99.9	—	2.7 × 10 ⁶
<i>Ruminococcus</i> spp.			
<i>R. albus</i>	94.9	—	1.3 × 10 ⁶
<i>R. flavefaciens</i>	92.0	1.2 × 10 ⁷	1.2 × 10 ³
<i>R. gnavus</i>	99.8	4.0 × 10 ⁹	1.7 × 10 ⁴
<i>R. lactaris</i>	99.3	6.0 × 10 ⁵	9.0 × 10 ⁵
" <i>R. luti</i> "	100.0	3.0 × 10 ⁹	1.2 × 10 ⁹
<i>R. torques</i> ^{c,d}	99.1	4.0 × 10 ⁵	—

^a Similarity to the closest Ribosomal Database Project/GenBank organism, as determined by use of nearly full-length 16S rDNA sequences.

^b Isolates with <98% sequence similarity with described species can be regarded as novel species.

^c Not shown in figure 1: the sequences are not available.

^d Isolated from a child with autism after mebendazole treatment.

Figure 9 : Etude de la microflore gastro-intestinale chez l'autiste à début tardif d'après Finegold, 2002.

Résultats :

Ce tableau montre les résultats des échantillons fécaux récupérés chez 13 enfants atteints d'autisme et 8 enfants témoins.

Finegold et al. ont démontré que le même nombre d'espèces de *Clostridium* a été hébergé par les patients TSA et des témoins sains.

Dans l'ensemble, il a été rencontré 25 espèces différentes de *Clostridium* et 6 de *Ruminococcus*. Il y avait 23 espèces de *Clostridium* ainsi que 5 de *Ruminococcus* trouvés dans le groupe autiste tandis que 15 espèces de *Clostridium* et 5 espèces *Ruminococcus* dans le groupe témoin.

Dix espèces de *Clostridium*s ont été exclusivement isolées à partir d'échantillons fécaux d'enfants autistes (c'est à dire pas trouvés dans la microflore fécale dominante de témoins sains) (88).

En outre, trois espèces ont été trouvées seulement dans les échantillons du groupe de contrôle.

Le nombre de ces souches par échantillon variait de 2 à 10 chez les enfants atteints d'autisme et de 3 à 12 dans les contrôles, le nombre moyen de souches par spécimen était de 6 dans les deux groupes.

Une valeur de similarité 99% est essentiellement un diagnostic d'identification au niveau de l'espèce, ce qui s'applique à 17 des 31 isolats (54.8%). Les organismes qui s'affichent avec une divergence de séquence supérieure à 2% des espèces décrites ont été considérés comme des espèces nouvelles.

Cette étude doit être interprétée en prenant compte de certaines considérations, en effet il se peut que certains organismes soient incultivables ou, alors ils peuvent être présents en petit nombre et ne pas avoir été détecté sans l'utilisation d'un milieu sélectif. Il se peut également que les organismes clés soient associés à la muqueuse et donc pas cultivables par les méthodes utilisées.

Ces études démontrent d'importantes modifications de la flore intestinale supérieure et inférieure des enfants atteints d'autisme à début tardif.

Deuxième étude:

Des échantillons de biopsie de l'iléon et du cæcum ont été étudiés chez des enfants atteints d'autisme et de troubles gastro-intestinaux (GI-AUT) et chez des enfants seulement atteints de dysfonctionnements gastro-intestinaux (GI-contrôle) (89).

Les résultats ont démontré la présence de membres de la famille *Alcaligenaceae* chez certains enfants autistes, alors qu'aucun des enfants du groupe témoin n'en avait.

Le chercheur Brent L. Williams a mis en évidence que les enfants autistes présentent un nombre élevé de genre de *Sutterella*.

Les séquences de gènes d'ARNr de *Sutterella* ont été trouvées chez 12 des 23 GI-AUT enfants, mais dans aucun des 9 GI-contrôle enfants.

L'analyse phylogénétique a révélé une prédominance pour la *Sutterella wadsworthensis*, en effet on la retrouve chez 11 des individus *Sutterella* positif GI-AUT. On a la présence d'une réponse immunitaire à *Sutterella* chez certains enfants.

Cette étude démontre que *Sutterella* est une composante majeure du microbiote chez plus de la moitié des enfants atteints d'autisme et de troubles gastro-intestinaux (GI-AUT) et est absente chez les enfants atteints seulement de dysfonctionnements gastro-intestinaux (GI-contrôle) évalués dans cette étude.

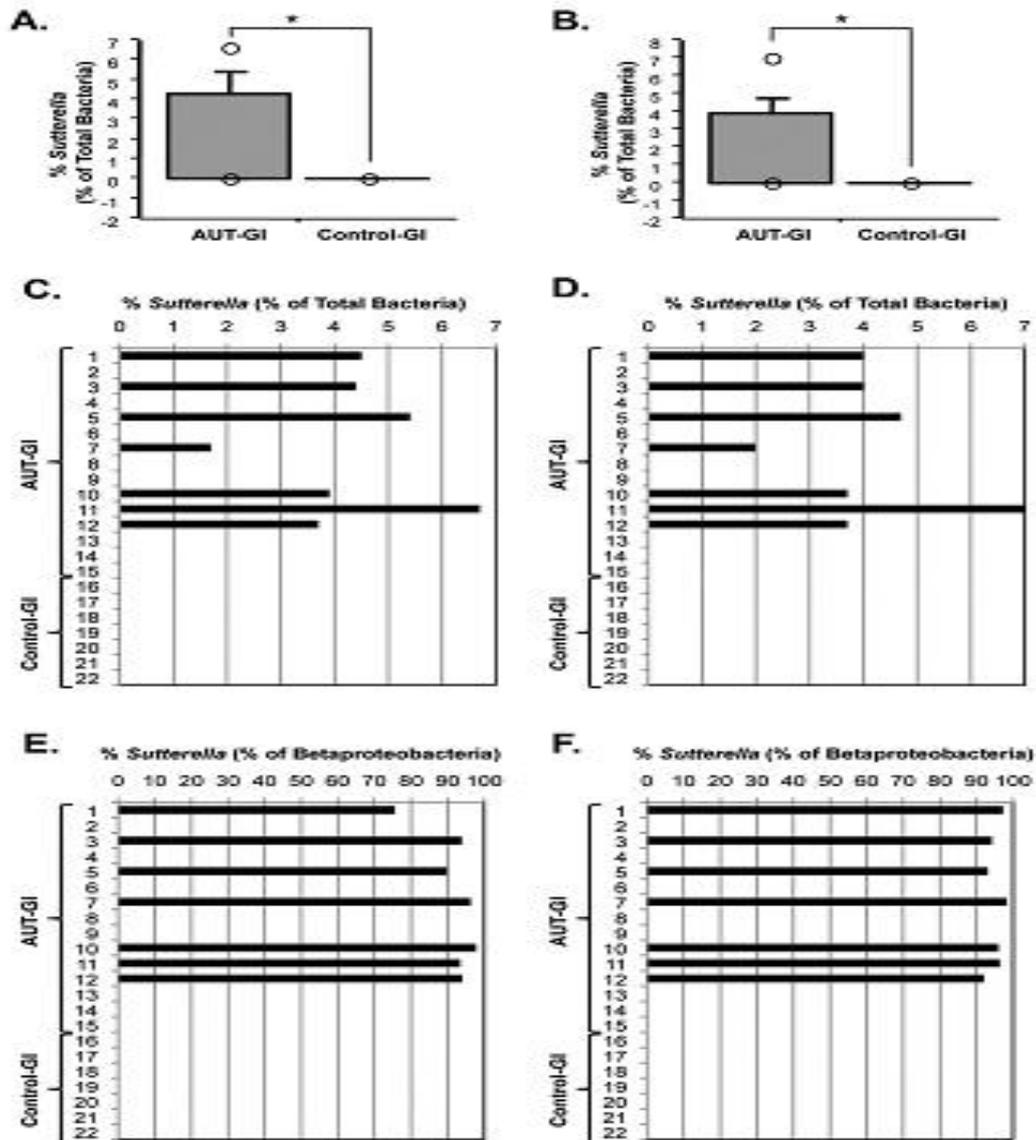


FIG 1 Presence of *Sutterella* sequences in a subset of AUT-GI patients. Shown are the results from detection by pyrosequencing of the V2 region of the 16S rRNA gene. (A and B) Distribution of *Sutterella* sequences as a percentage of total bacterial 16S rRNA gene reads from ileal (A; Mann-Whitney, tied $P = 0.022$) and cecal (B; Mann-Whitney, tied $P = 0.037$) biopsy samples from AUT-GI and Control-GI patients. (C to F) Distribution of *Sutterella* sequences by individual patient as a percentage of total bacteria (C and D) or total *Betaproteobacteria* (E and F) 16S rRNA reads from ileal (C and E) and cecal (D and F) biopsysamples from AUT-GI (patients 1 to 15) and Control-GI (patients 16 to 22) patients. *, $P < 0.05$.

Figure 10: Comparaison de la présence de *Sutterella* chez des enfants atteints d'autisme avec troubles gastro-intestinaux et chez le groupe d'enfant témoin. D'après Williams, 2012.

Les *Sutterella* sont des membres de la famille *Alcaligenaceae* de la classe *Betaproteobacteria*. Les membres du genre *Sutterella* sont anaérobies ou microaérophiles, bile résistant, Gram-négatifs.

Les bactéries du genre *Sutterella* ont été isolées lors de biopsies intestinales et des échantillons fécaux chez des personnes atteintes de la maladie de Crohn et

de colite ulcéreuse (90). Cette bactérie est présente sur les sites d'infection et d'inflammation humaine située en dessous du diaphragme.

Troisième étude:

Des patients autistes ont été examinés en Californie centrale. Cette étude comprenait 18 patients autistes âgés de 3 à 11 ans. Lorsque les patients ont été examinés pour les infections à mycoplasmes, douze enfants ont été testés positifs (66 %).

Le groupe d'enfants testé positif a une variété de différentes espèces de mycoplasmes. Le test a également été fait sur quelques frères et sœurs sans signes et symptômes apparents, et pour la plupart peu ont eu ces infections (3 sujets sur 23 ou 13 %).

Mycoplasma est un genre de bactérie caractérisé par l'absence de paroi cellulaire (91). Les espèces de ce genre sont donc insensibles aux familles d'antibiotiques ciblant les parois cellulaires (polypeptides ou bêta-lactamines) (92).

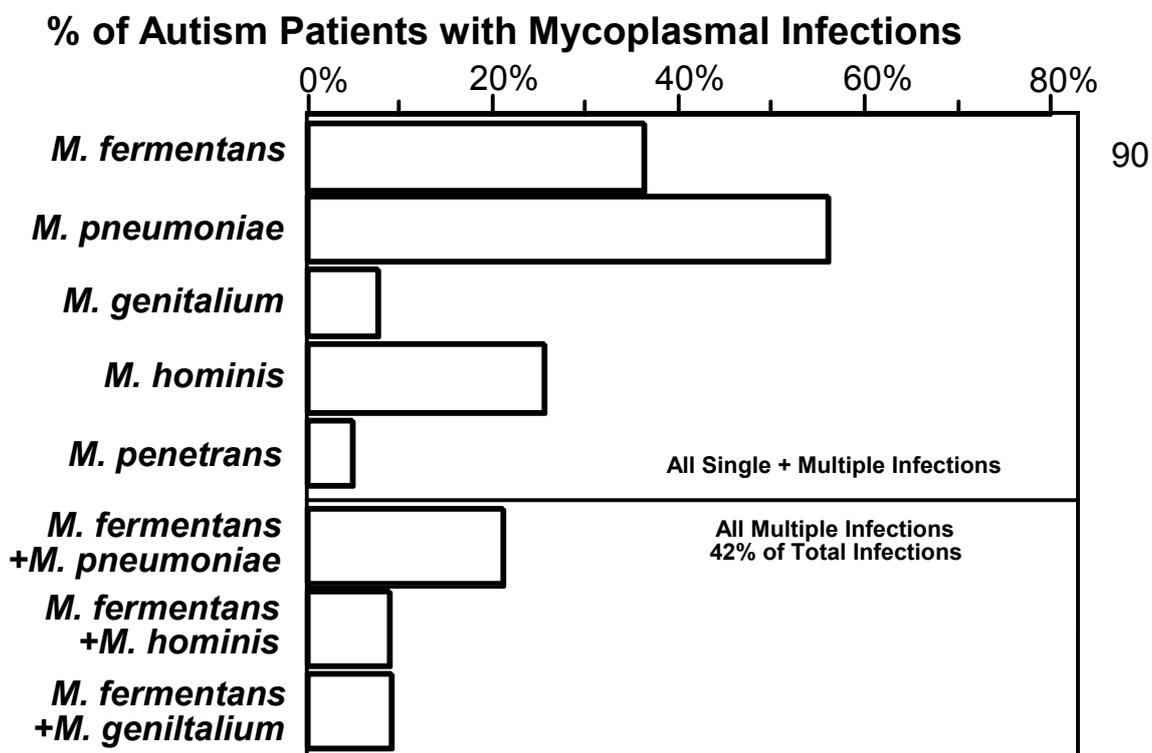


Figure 11: L'incidence de diverses espèces de mycoplasmes chez les patients atteints d'autisme de la Californie centrale. Tous les cas de multiples infections des mycoplasmes étaient des combinaisons de *M. fermentans* d'après Nicolson, 1998.

Quatrième étude:

La flore fécale des patients atteints de troubles du spectre autistique a été étudiée et comparée à ceux de deux groupes de contrôle (les frères et sœurs en bonne santé et des enfants sains non apparentés). Cette étude a été réalisée sous la direction du Comité d'éthique et de recherche de l'Université de Reading (93).

Les populations bactériennes fécales ont été évaluées grâce à l'utilisation d'une technique de culture indépendante, l'hybridation fluorescente in situ, en utilisant des sondes oligonucléotidiques ciblant les composantes prédominantes de la flore intestinale, elle est également appelée la technique FISH.

Cinquante-huit enfants atteints de troubles du spectre autistique ont participé à l'étude (48 garçons et 10 filles, entre 3 et 16 ans).

Beaucoup de ces enfants ont souffert de troubles gastro-intestinaux (plus fréquemment des problèmes de diarrhée ou constipation). La plupart d'entre eux ont pris des probiotiques et autres suppléments avant d'entrer dans l'étude.

Les deux groupes témoins étaient composés pour une part de la fratrie non autiste (sept garçons et cinq filles de 2 à 10 ans) et pour l'autre part de personnes non liées saines (six garçons et quatre filles de 3 à 12 ans).

La fratrie saine a été incluse pour examiner tout impact de la génétique de l'hôte, de l'environnement et / ou mode de vie.

Un questionnaire écrit a été utilisé lors du recrutement de bénévoles pour évaluer leurs habitudes gastro-intestinales, leurs caractéristiques diététiques et l'utilisation d'antibiotiques.

L'analyse s'est fait grâce à des échantillons de matières fécales fraîches immédiatement congelés à -20°C.

Table 1. Characteristics of the ASD and healthy control groups

Characteristics	Total ASD (n = 58)	Healthy (n = 10)	ASD* (n = 11)	Siblings (n = 12)
Age (mean ± SD)	7 ± 3.76	6 ± 2.88	5 ± 1.33	6 ± 2.15
Gender (n/%)				
Females	10/17.2	4/40	0	5/41.7
Males	48/82.8	6/60	11/100	7/58.3
GI disorders (n/%)				
No	5/8.6	10/100	1/9	9/75
Yes	53/91.4	0	10/91	3/25
Antibiotics (n/%)†				
None	6/10.3	5/50	1/9.1	1/8.4
1–5 Courses	32/55.2	5/50	4/36.4	7/58.3
≥6 Courses	20/34.5	0	6/54.5	4/33.3
Diet (n/%)‡				
Varied	20/34.5	10/100	3/27	11/91.7
Restricted	38/65.5	0	8/73	1/8.3
Probiotics (n/%)				
No	27/46.6	10/100	4/36.4	7/58.3
Yes	31/53.4	0	7/63.6	5/41.7
Other supplements (n/%)§				
No	20/34.5	10/100	3/27	12/100
Yes	38/65.5	0	8/73	0

*ASD patients whose siblings were included in the study.

†Total number of courses taken during lifetime.

‡Varied diet corresponds to a normal diet; restricted diet refers to a GF/CF diet.

§Other supplements in diet, such as vitamins and minerals, fatty acids, etc.

Table 2. Faecal bacterial numbers, determined by FISH analysis, for patients diagnosed with ASDs and control groups

Data are presented as the mean (SD) of \log_{10} [no. of cells (g faeces)⁻¹].

Bacterial group	Total ASD (n = 58)	Healthy children (n = 10)	ASD* (n = 11)	Siblings (n = 12)
Bifidobacteria	9.58 (0.27)	9.54 (0.18)	9.56 (0.23)	9.62 (0.24)
Bacteroides	9.59 (0.29)	9.63 (0.25)	9.50 (0.35)	9.18 (0.60)‡
<i>C. histolyticum</i> group	9.75 (0.36)†	9.38 (0.34)	9.69 (0.34)‡	9.51 (0.35)§
Lactobacilli/enterococci	8.93 (0.34)	8.88 (0.34)	8.83 (0.35)	8.68 (0.29)
<i>C. coccoides/E. rectale</i> group	9.76 (0.35)	9.81 (0.18)	9.95 (0.11)	9.62 (0.43)
Total bacteria	10.55 (0.21)	10.41 (0.24)	10.51 (0.18)	10.45 (0.28)

*ASD patients whose siblings were included in the study.

†Significantly different to healthy children ($P < 0.01$).

‡Significantly different to healthy children ($P < 0.05$).

§Significantly different to total ASD ($P < 0.05$).

Figures 12 : Table 1, caractérisation des personnes avec troubles du spectre autistique et celles du groupe contrôle. Table 2, nombre de bactéries fécales déterminées par analyse FISH comparaison dans les deux groupes d'après Parracho, 2005.

Résultats :

Le tableau 1 confirme que les enfants autistes ont tendance à avoir de nombreux troubles gastro-intestinaux. (91.4 % d'entre eux contre 0 pour les enfants sains).

53 % des enfants autistes avaient pris des probiotiques contre 0 pour les enfants sains.

La troisième colonne présente les enfants autistes pour lesquels des membres de leur famille ont été pris dans le groupe témoin.

Tableau 2 : Le nombre de bactéries fécales, déterminées par analyse FISH, pour les patients atteints de troubles du spectre autistique et les groupes de contrôle sont présentées comme la moyenne (écart-type) de \log_{10} [nombre de cellules (g fèces) -1].

Le groupe de *Clostridium histolyticum* varie nettement entre le total du groupe des enfants avec troubles du spectre autistique et le groupe des enfants en bonne santé sans rapport avec la fratrie.

Des niveaux significativement plus élevés ont été observés dans le groupe TSA total, par rapport à ceux des enfants non apparentés sains et frères et sœurs en bonne santé ($P < 0,01$ et $P < 0,05$, respectivement).

En outre, la fratrie saine affiche des niveaux intermédiaires ce qui n'est pas significativement différent de l'un ou l'autre des autres groupes en question, indiquant que les facteurs environnementaux (tels que le régime alimentaire et les conditions de vie) et génétique de l'hôte peuvent avoir un impact sur cette population bactérienne de la flore intestinale de l'homme.

La seule différence significative observée pour les populations de bactéries restantes est pour les *Bacteroides* chez les deux groupes sains (groupe sain c'est à dire non lié et la fratrie saine) ($P < 0,05$). La fratrie saine nourrissait les plus bas niveaux de *Bacteroides* de tous les groupes. La raison de cette observation n'est

pas claire, mais pourrait refléter la plus forte incidence de l'administration de probiotiques et / ou antibiotiques de ce groupe par rapport au groupe de contrôle.

Cependant, nous avons noté une relative rareté des *Peptostreptococcus* dans les selles d'enfants atteints d'autisme par rapport aux enfants du groupe témoin (93).

III.9.2 : Modification des métabolites dans le sang et dans l'intestin

A) Perméabilité intestinale:

Dans de nombreux comptes rendus, on mentionne que l'intestin des personnes autistes est poreux, qu'il laisse passer les protéines, cela entraîne de multiples conséquences.

Dans le cadre d'une étude menée en 1996 auprès de 21 personnes autistes, on a pu déterminer que neuf d'entre elles (43 %) présentaient une perméabilité intestinale accrue (94); aucun cas n'a cependant été signalé chez les 40 personnes qui formaient le groupe témoin. Selon les auteurs de cette étude, la perméabilité pourrait être à l'origine d'une augmentation du passage des peptides alimentaires à travers une muqueuse intestinale endommagée (95). Ce syndrome de l'intestin poreux est considéré déterminant dans plusieurs hypothèses relatives à la biologie des troubles autistiques tels qu'une diminution de l'activité peptidique ainsi que des anomalies immunitaires.

On a retrouvé de faibles concentrations d'alpha1-antitrypsine dans le sérum d'enfants autistes (96), ce qui porte à confirmer à une fuite de protéine dans l'intestin et à une perméabilité de la muqueuse intestinale.

Chez de nombreux enfants autistes un faible taux sérique de sélénium est observé (50 %) ainsi qu'un faible taux d'acide folique et de B12 (révélés par le dosage biologique), un faible taux de sulfate dans le sang a également été observé.

B) Taux d'anticorps circulants :

Chez les enfants autistes, la présence d'anticorps dirigés contre les aliments dans le sérum a souvent été constatée. Ce phénomène est attribuable à l'accroissement de la perméabilité intestinale et au déclenchement de la réponse immune (97). Chez la majorité des enfants autistes, les cliniciens ont pu remarquer une stéatorrhée et une intolérance alimentaire (production d'IgG) (98).

En 1995, le professeur Lucarelli et ses collaborateurs ont également mis en évidence une augmentation du taux d'anticorps circulants dirigés contre les protéines du lait (caséine, lactalbumine et bêta-lactoglobuline). De nombreuses études ont également montré une amélioration des symptômes liés au comportement suite à l'élimination des produits laitiers du régime alimentaire (99).

Selon une étude menée par l'équipe d'Armin Alaedini, nutritionniste à la Columbia University de New York, sur 140 enfants dont 37 autistes, d'après une analyse sanguine, 24,2% des autistes porteraient des anticorps dirigés contre le gluten, encore plus présents chez les enfants souffrant en plus de troubles gastro-intestinaux. Seuls 7,4% de leurs frères et sœurs non autistes, et 5,3% du groupe-contrôle d'enfants non atteints et n'ayant aucun cas d'autisme dans leur famille, portaient de tels anticorps.

Les chercheurs n'ont en revanche trouvé aucun lien avec une maladie cœliaque proprement dite (100).

C) Enzymes digestives:

Des études ont montré également que chez de nombreux enfants autistes (approximativement 60%) est présente une faible activité des enzymes digestives, on a une diminution de l'activité de certaines disaccharidases dans l'intestin grêle. Dans la plupart des cas cela touche deux disaccharidases, souvent il s'agissait de la lactase. Ce qui est compréhensible, étant donné que ces enzymes sont sécrétées par la bordure en brosse intestinale. Dans tous les cas où l'activité enzymatique était réduite, on pouvait retrouver chez les enfants des problèmes de selles trop liquides et gaz (101).

Lors d'une étude réalisée par le professeur Horvath et ses collaborateurs en 1998, il a été remarqué un accroissement des sécrétions biliaires et pancréatiques beaucoup plus marqué chez les enfants autistes que ceux du groupe témoin. En règle générale cet accroissement a pu être constaté chez les enfants qui souffraient de diarrhée chronique (102).

D) Modifications des neurotransmetteurs:

1) Etude du système sérotoninergique :

Au niveau central, la sérotonine joue un rôle physiologique complexe dans le fonctionnement cérébral : elle intervient comme neurotransmetteur et neuromodulateur (103).

Le système sérotoninergique jouant un rôle dans la régulation des comportements et des processus psychologiques tels que l'humeur (action antidépressive), l'anxiété, l'agressivité, le sommeil, les interactions sociales, il a été très tôt envisagé qu'il soit impliqué dans la pathologie autistique. Dès 1961, une équipe a montré une augmentation des taux sanguins de sérotonine chez 30% des sujets autistes (104).

La synthèse de la sérotonine est réalisée au niveau périphérique dans les cellules chromaffines de l'intestin. Au niveau central, elle est synthétisée dans les neurones sérotoninergiques (105).

95% de la sérotonine est localisée dans le tractus digestif, seul 2% du taux de sérotonine totale est retrouvé au niveau du système nerveux central.

Chez les personnes autistes, les taux sanguins de sérotonine apparaissent modifiés. Plusieurs études retrouvent une hypersérotoninémie d'amplitude variable (20 à 130%) chez environ 30% des enfants autistes (106).

Des études plus récentes ont montré que l'augmentation du taux de sérotonine dans le sang total est due à une augmentation de la concentration plaquettaire de sérotonine puisque le taux de celui-ci dans le plasma pauvre en plaquette ne se trouve pas augmenté chez les enfants autistes (107).

Certaines études ont cependant montré une diminution des taux sanguins de sérotonine et ont conclu à un déséquilibre de la neurotransmission sérotoninergique dans l'autisme (108).

L'hypersérotoninémie n'est cependant pas spécifique de l'autisme puisqu'elle est retrouvée dans d'autres troubles envahissants du développement (109).

2) Le glutamate

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majeur du cerveau. Le système glutamatergique est impliqué dans la prolifération cellulaire, la migration neuronale, la transmission et la mort cellulaire. Une étude post-mortem a montré une augmentation de l'expression des ARNm du récepteur au glutamate AMPA1 dans le cerveau d'enfants autistes comparés à des individus témoins (110).

3) La noradrenaline

La noradrenaline est un neurotransmetteur impliqué dans le système nerveux sympathique.

Elle est impliquée dans les processus d'éveil, d'anxiété, de mémoire et dans la réponse au stress qui semble anormalement élevée chez les patients autistes.

Les études ayant mesurées les concentrations en noradrénaline dans le sang de personnes autistes ont obtenu des résultats différents, certaines ne mettent pas en évidence de différence (111), alors que certaines montrent des concentrations augmentées (112).

III.9.3 : Excrétion urinaire des métabolites

Les personnes autistes se distingueraient des personnes de développement normal par la présence en quantité anormale de peptides dans les urines (peptidurie anormale).

Cette peptidurie anormale peut être utilisée pour porter le diagnostic de la maladie mais également pour juger l'efficacité d'un traitement par exemple le régime sans gluten et sans caséine (113). Elle est à la fois la conséquence et le témoin d'une absorption intestinale excessive de peptides libérés dans la lumière intestinale par la digestion des protéines alimentaires.

La peptidurie est anormale en terme quantitatif mais également en terme qualitatif, en effet on retrouve des peptides à activité opioïde (114).

L'existence d'une peptidurie anormale a été initialement mise en évidence par chromatographie d'exclusion (Sephadex G25, séparation des molécules selon leur taille) et absorbance à 280 nm (détection des produits d'élution) (115).

Chez les enfants autistes un taux élevé de métabolites bactériens dans l'urine (50 %) est retrouvé, ainsi que des selles très acides.

Une étude récente a montré des taux urinaires de VMA, métabolite essentiellement périphérique de la noradrénaline, supérieurs chez les enfants avec autisme que chez les témoins (116).

Les enfants autistes ont généralement de faibles concentrations sanguines de soufre et de haute excrétion urinaire (microbiologie des autismes régressifs).

IV) Conséquences pour la prise en charge de l'autisme :

Nous avons vu précédemment des différences qualitatives et quantitatives existantes entre le microbiote « normal » et celui des sujets autistes :

- On observe chez les sujets autistes une grande modification de la répartition des espèces du genre *Clostridium* avec une persistance des espèces formant des spores.
- On trouve une modification de la répartition des phyla principaux avec notamment une inversion *Firmicutes/Bacteroides*.
- On a vu chez des patients autistes des nouvelles espèces comme *Sutterella*, *Desulfovibrio* et *Bacteroides vulgatus*.
- On observe par ailleurs une diminution des bactéries considérées comme bénéfiques comme par exemple *Bifidobacterium longum* et *B. adolescentis*.

IV.1 Conséquences de la modification du microbiote intestinal :

- ***Desulfovibrio* :**

Selon des études réalisées par Finegold de pyroséquencage et techniques de PCR en temps réel, des bactéries du genre *Desulfovibrio* ont été retrouvées chez environ 50% des enfants autistes, ainsi que chez certains frères et sœurs d'enfants autistes mais pas du tout dans les contrôles d'enfants normaux (117).

Selon des chercheurs *Desulfovibrio* pourrait avoir un rôle clé dans l'autisme. C'est un bacille Gram négatif anaérobie qui ne produit pas de spores. Par plusieurs mécanismes cette bactérie peut tolérer une exposition à l'oxygène. Elle possède un flagelle qui lui permet de voyager facilement dans les biofilms où elle est protégée contre les péristaltismes, les antibiotiques (tels que les céphalosporines et pénicillines) ainsi que des défenses de l'hôte. Cette bactérie produit elle-même une bêta-lactamase. Elle aurait tendance à persister après traitement avec des médicaments tels que la vancomycine par voie orale.

Les bactéries *Desulfovibrio* sont gram négatif, elles possèdent donc dans leur paroi du lipopolysaccharide. Ce LPS pourrait avoir une influence sur la symptomatologie autistique (118).

Le LPS est une structure importante de la paroi des bactéries Gram négatif. Lors de la mort des bactéries dans l'intestin une partie du LPS est résorbée par la muqueuse et passe dans la circulation sanguine. On retrouve alors un taux de LPS non négligeable.

Le LPS étant d'origine bactérienne, il entraîne une réponse immunitaire de la part de l'organisme. Une augmentation concomitante des marqueurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) est alors observée. Le LPS a une action pro-inflammatoire.

Il a été montré que ces bactéries sont capables de réaliser des modifications enzymatiques telles qu'une réduction du sulfate qui peut avoir des conséquences sur le cerveau (119). Au cours de la réduction du sulfate, l'organisme épuise l'hôte (et d'autres bactéries) de soufre, un composé important dans de nombreuses réactions physiologiques chez l'humain.

Le sulfure d'hydrogène peut être généré par les bactéries intestinales. Il est génotoxique et, à des concentrations plus élevées, cytotoxique pour l'épithélium du côlon.

Les bactéries du genre *Desulfovibrio* agissent sur le stress oxydatif par action sur des réactions de méthylation et d'oxydation du groupement sulfate (120).

Ces bactéries par compétition avec des bactéries productrices de butyrate, de lactate peuvent aboutir à la formation d'acide propionique. Elles sembleraient augmenter fortement les taux d'acide gras à chaîne courte.

Une étude réalisée en 2007 par Mcfabe et ses collaborateurs a montré que lorsque de l'acide propionique ou d'autres acides gras à chaîne courte sont injectés dans les ventricules cérébraux de rats, ceux-ci montrent des modifications pathologiques, biologiques et chimiques caractéristiques de l'autisme (121).

En s'appuyant sur cette étude Finegold avance l'hypothèse que la présence de *Desulfovibrio* au niveau de l'intestin entraîne une neurotoxicité accentuant les symptômes de l'autisme.

On pourrait alors imaginer plusieurs choses pour aider à améliorer l'autisme comme l'utilisation de probiotiques / prébiotiques adaptés pour la thérapie et la

prophylaxie des régimes qui limiteraient la colonisation par *Desulfovibrio* ou même créer un vaccin qui empêcherait la colonisation par cette bactérie.

. ***Clostridium*** :

Les espèces du genre *Clostridium* produisent des acides gras à chaîne courte (AGCC) en tant que produits finaux du métabolisme, tels que le butyrate, propionate et de l'acétate, et ayant la capacité de modifier la motilité et le débit du tractus gastro-intestinal, par exemple par réduction de l'amplitude des contractions antrales ainsi que l'augmentation de la fréquence de contraction. Par conséquent, des changements de l'abondance de *Clostridium spp.* dans le microbiote gastro-intestinal pourrait potentiellement affecter l'intestin grêle (122).

Plusieurs études ont été menées en administrant aux sujets autistes de la vancomycine par voie orale (antibiotique qui est très peu résorbé par cette voie et qui a une action préférentielle sur les bactéries du genre *Clostridium*), il a alors été observé une amélioration impressionnante dans les aspects comportementaux, cognitifs et gastro-intestinaux.

Après arrêt du traitement, une rechute est constatée ainsi qu'un retour à l'état initial, ce qui serait cohérent avec le fait que la plupart des *Clostridium* fabriquent des spores qui sont très résistantes aux antibiotiques et pourraient germer après l'arrêt de celui-ci (123).

Les espèces du genre *Clostridium* produisent des neurotoxines notamment lors de la digestion du blé et des produits laitiers. Une modification de l'alimentation pourrait donc avoir un effet sur la pathologie autistique.

La production par ces bactéries de neurotoxines et de spores de résistance pourrait avoir un effet négatif sur la symptomatologie autistique.

L'utilisation d'antibiotiques chez les patients souffrant d'autisme ou de maladies proches altère le microbiote habituel des patients. En 2000, l'équipe de Sandler et Finegold supposa que cette altération pouvait favoriser l'implantation de bactéries productrices de neurotoxines ayant un effet négatif sur les symptômes de l'autisme (124).

. Inversion du ratio *Firmicutes* / *Bacteroides*

La modification la plus importante dans la composition du microbiote des enfants autistes par rapport à celui des patients sains est une inversion du ratio *Firmicutes* / *Bacteroides*.

On retrouve environ 50 % de *Bacteroides* contre 37 % de *Firmicutes* chez les enfants autistes alors qu'un microbiote normal possède environ 60 % de *Firmicutes* et 30 % de *Bacteroides* (125).

On retrouve beaucoup plus de *Bacteroides* chez les personnes autistes hors ce phylum *Bacteroides* comprend de nombreux genres bactériens gram négatif dont la paroi est composée de lipopolysaccharides (LPS). Ce LPS aura un impact négatif sur la maladie autistique notamment par la production de certains médiateurs pro-inflammatoires (126).

IV.2 Prise en charge des patients autistes

Au cours des vingt dernières années, la recherche scientifique a souligné l'importance d'une intervention aussi précoce que possible auprès des enfants présentant des symptômes de trouble du spectre autistique (TSA). C'est la prise en charge la plus précoce possible qui offre les meilleurs résultats.

De nombreuses méthodes de prise en charge ont été développées, elles vont des enseignements didactiques très structurés à des thérapies basées sur le jeu qui visent l'apprentissage social et affectif.

IV.2.1 Traitements intestinaux : enzymes digestives

Les enfants atteints d'autisme ont souvent des taux faibles de certaines enzymes, ou alors elles sont moins actives. Or plusieurs enzymes sont nécessaires pour différents types de protéines, de glucides et de lipides pour permettre leur digestion en brisant les grosses molécules en plus petites molécules faciles à absorber. Les protéases agissent sur les protéines, les lipases sur les lipides et les disaccharidases entre autre sur les glucides.

Des études réalisées par Horvath et coll. en 1999, Williams et coll. en 2011 et Kushak et coll. en 2011 ont trouvé que beaucoup d'enfants atteints d'autisme et de problèmes gastro-intestinaux majeurs avaient un faible taux d'enzymes nécessaires à la digestion des sucres et glucides, surtout la lactase, l'enzyme digérant le lactose (le sucre du lait). Une insuffisance en lactase donnerait lieu à des flatulences, des douleurs et de la diarrhée après la consommation de produits laitiers. Ces études comportaient une biopsie des tissus durant l'endoscopie; les patients souffraient tous de problèmes gastro-intestinaux sévères. Les problèmes d'enzymes digestives sont sans doute moins présents chez les personnes n'ayant aucun symptôme gastro-intestinal visible (127, 128, 129).

Une idée de traitement est de prendre des enzymes digestives les plus complètes possibles avec chaque repas. Il est néanmoins recommandé de faire en plus un régime spécial, par exemple si un enfant a des difficultés à digérer les produits laitiers ou le blé, il est préférable d'éviter la consommation de ces produits et d'utiliser les enzymes comme méthode de prévention en cas d'exposition non prévue.

**Sondage des parents sur l'efficacité des traitements réalisé par l'ARI
(autism research institut) :**

	% Aggravation	% Aucun changement	%Amélioration	Nombre de rapport
Enzymes digestives	3 %	35 %	62 %	2350
Régime de glucides spécifiques	7 %	22 %	71 %	537

Le régime de glucides spécifiques vise à éliminer la plupart des sucres et tous les glucides sauf les monosaccharides.

Les données d'enquête d'ARI (qui impliquent plusieurs marques d'enzymes digestives) suggèrent que les enzymes digestives peuvent être utiles et sont généralement bien reçues (130).

IV.2.2 Traitements intestinaux : antifongiques et probiotiques

L'intestin humain contient un grand nombre de bactéries. La plupart de celles-ci sont bénéfiques, car elles aident à la digestion et à l'équilibre hydrique. Ces mêmes bactéries produisent des vitamines et limitent la croissance des bactéries nocives et des levures.

Il a été montré que les personnes autistes possèdent un déséquilibre de la flore intestinale, de plus des études montrent que les enfants autistes utiliseraient beaucoup plus d'antibiotiques oraux (surtout pour les otites) durant l'enfance que le groupe témoin. Le spectre des antibiotiques n'étant pas suffisamment sélectif, ceux-ci détruisent une partie des bactéries bénéfiques dans l'intestin (131).

Une idée de traitement est d'utiliser des médicaments antifongiques si il y a présence de levure et de les combiner avec des probiotiques qui sont des bactéries bénéfiques.

Un régime antifongique peut être conseillé, la levure se nourrit de sucre et de glucides simples il est donc important de les éliminer. On retrouve également les levures dans certains aliments qui sont donc à déconseiller tels que les jus de fruits, les aliments au levain (pain, pizza, etc.), le fromage. Le Dr Sidney Baker recommande un essai de 5 à 14 jours, suivi d'une exposition marquée aux aliments défendus pour voir si une différence est notable. Si c'est le cas, il conseille de continuer le régime à long terme (132).

Il existe également des médicaments antifongiques qui peuvent être utilisés. Il faudra en essayer plus d'un avant de trouver le plus efficace pour une certaine souche de levure. La nystatine (par exemple retrouvé dans la mycostatine) est la plus sûre parce qu'elle n'est pas absorbée, mais de nombreuses levures y sont maintenant immunisées.

Les probiotiques sont des bactéries ou des levures naturellement présentes dans l'organisme. Ces micro-organismes vivants aident à la digestion ou à la défense immunitaire. Certains probiotiques peuvent être pris sous forme de compléments alimentaires. Les plus connus sont les levures de bière ou encore les bactéries lactiques que l'on trouve dans les yaourts. Lorsque ceux-ci sont absorbés, ils sont bénéfiques pour la santé, ils améliorent la digestion et luttent contre la diarrhée ou certaines infections du système digestif (133).

Sondage des parents sur l'efficacité des traitements (selon ARI, autisme research institut) :

	%	%	%	
	Aggravation	Aucun changement	Amélioration	Nombre de rapports
AntifongiquesC :				
Diflucan	5 %	34 %	62 %	1214
AntifongiquesC :				
Nystatine	5 %	43 %	52 %	1969
Antibiotiques				
(non recommandés)	33 %	50 %	18 %	2507
Régime Candida	3 %	39 %	58 %	1141

IV.2.3 Régime sans gluten ni caséine

Origine des régimes d'exclusion dans l'autisme : Dohan (1966) semble avoir été le premier à établir une relation entre la fréquence et la gravité d'une affection mentale (schizophrénie) et la teneur en gluten ou en lait du régime (134).

Presque simultanément, l'attention a été attirée sur un rôle éventuel du gluten dans l'autisme par sa coexistence avec une maladie cœliaque chez un enfant de 6 ans.

Le régime sans gluten et sans caséine est la prise en charge alternative la plus utilisée dans l'autisme aux États-Unis (135).

Faut-il conseiller le régime sans gluten et sans caséine aux enfants autistes ? De nombreux parents y ont recours et rapportent une amélioration parfois très nette de la santé de leurs enfants. Pourtant les preuves scientifiques de l'efficacité de ce régime manquent encore.

L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) s'est penchée sur la question et a rendu en avril 2009 un rapport intitulé « Efficacité et innocuité des régimes sans gluten et sans caséine proposés à des enfants présentant des

troubles envahissants du développement (autisme et syndromes apparentés) » (136).

La conclusion de ce rapport est : « Les données scientifiques actuelles ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique du régime sans gluten et sans caséine sur l'évolution de l'autisme. » L'Afssa se base sur le fait que les études en double aveugle avec un groupe contrôle qui sont considérés comme les plus fiables sont peu nombreuses et ne sont pas toujours concluantes. Cette conclusion a été vivement critiquée.

Le gluten (dans le blé, le seigle, l'orge et, possiblement, l'avoine) et les protéines du lait de vache (dont la caséine, la bêta-lactoglobuline, l'alpha-lactalbumine qui est présente dans tous les produits laitiers comme le lait, le yogourt, le fromage, la caséinate et la crème glacée) peuvent causer plusieurs problèmes. Ce sont des allergènes connus qui causent des réactions immédiates et retardées. Plusieurs personnes atteintes d'autisme ont des taux réduits de lactase, l'enzyme nécessaire à la digestion du lactose (le sucre présent dans le lait). Cette carence mène les bactéries à se nourrir du lactose, ce qui cause des ballonnements, de la diarrhée et des flatulences.

Le système nerveux central produit physiologiquement des agonistes opioïdes (opioïdes endogènes). Les agonistes opioïdes peuvent aussi avoir une origine exogène (exorphines).

Certains peptides du gluten et de la caséine peuvent se lier à des récepteurs opioïdes du cerveau et avoir des effets puissants sur le comportement, causant des problèmes de somnolence, d'inattention et des comportements agressifs ou autodestructeurs. Comme les opioïdes, ils créent une très forte dépendance et leur absence peut aussi causer des troubles de comportements sévères.

L'exclusion du gluten et de la caséine du régime découle directement du rôle qu'attribue la théorie opioïde aux exorphines dans les manifestations de la maladie.

Explication du traitement :

Il consiste en une élimination complète des produits laitiers (préparations pour nourrissons, laits de croissance, laits fermentés et yaourts, fromages, crèmes desserts ou glacées) et du gluten c'est-à-dire farines, pains, biscottes, biscuits, pâtes, pâtisserie, viennoiserie même en petite quantité. Le problème rencontré est que beaucoup d'aliments contiennent des traces de gluten, comme les frites et les raisins secs qui sont saupoudrés de poudre de blé pour les empêcher de coller, ce qui rend le régime difficile.

Les enfants atteints d'autisme pourraient aussi bénéficier de l'élimination du maïs et des produits du soja. Il est à noter que la protéine de soja est immunogène.

Avantage :

Les régimes sans caséine produisent habituellement des résultats dès le premier mois, parfois dès la première semaine. Les régimes sans gluten prennent habituellement un à trois mois avant de produire des résultats. Chez certains enfants, une aggravation des symptômes est observée pendant quelques jours (un peu comme un sevrage), suivie d'une amélioration.

Sondage des parents sur l'efficacité des traitements (selon ARI) :

	%	%	%	
	Aggravation	Aucun changement	Amélioration	Nombre de rapports
Régime sans caséine ni gluten	3 %	28 %	69 %	3593
Régime sans caséine	2 %	44 %	55 %	6950
Régime sans blé	2 %	43 %	55 %	4340

La durée d'utilisation du traitement est au moins jusqu'à ce que les problèmes intestinaux soient réglés, possiblement à vie.

L'exclusion des produits contenant du gluten et des caséines du lait doit impérativement être compensée par l'introduction d'aliments de substitution pour assurer la couverture des besoins nutritionnels. Il est important qu'un supplément de calcium et de vitamine D soit pris, à moins que l'enfant n'ait un régime exceptionnellement riche en calcium.

Un régime jugé dangereux par l'Afssa qui met même en garde les parents qui y auraient recours contre d'éventuels risques pour la santé de leur enfant : « Il faut

insister sur le fait qu'il n'y a aucune raison d'encourager ce type de régime. Cependant, si un tel régime est mis en place, les conséquences nutritionnelles potentielles imposent une surveillance attentive par des médecins qualifiés. L'apparition de conséquences nutritionnelles indésirables devrait conduire à abandonner un régime dont on ne peut attendre de bénéfice. » Leur motif est : selon les experts qui ont réalisé ce rapport, l'exclusion des groupes d'aliments qui contiennent de la caséine et du gluten, soit les produits laitiers et les produits céréaliers, comporte un risque pour l'état nutritionnel et la croissance d'un enfant.

Pourtant, chez un enfant en bonne santé, un régime sans gluten ni caséine ne présente pas de risque particulier. Les études scientifiques montrent en particulier qu'un enfant peut avoir des os en bonne santé même s'il ne consomme pas de laitages. Après avoir analysé les résultats de 58 études, les chercheurs sont parvenus à la conclusion que la consommation de produits laitiers n'était pas particulièrement associée à une meilleure santé osseuse chez les enfants et les jeunes adultes.

Ces régimes représentent une importante contrainte pour les parents et les enfants et ils compliquent sensiblement la vie sociale de ces derniers. À ces difficultés s'ajoutent des considérations budgétaires liées aux coûts du régime, souvent majorés par l'introduction de compléments alimentaires (137).

IV.2.4 Vers une vaccination

Un vaccin contre une bactérie intestinale pourrait aider à contrôler des symptômes de l'autisme, d'après un communiqué de l'université de Guelph du 24 avril 2013.

Un vaccin est en cours pour traiter une bactérie intestinale commune chez les personnes atteintes d'autisme. Cette bactérie est *Clostridium bolteae*, elle est liée à des troubles gastro-intestinaux, diarrhée et constipation, elle est souvent retrouvée en plus grande quantité dans le microbiote des enfants autistes plutôt que dans celui des enfants sains (138).

Il a été découvert qu'un polysaccharide de la paroi cellulaire de *Clostridium bolteae* composé de rhamnose et de mannose était immunogène chez les lapins. Ces résultats amènent à la perspective d'utiliser ce polysaccharide comme un

vaccin pour réduire ou prévenir la colonisation par *Clostridium bolteae* du tractus intestinal chez les patients autistes, et en tant que marqueur de diagnostic pour la détection rapide de cette bactérie (139).

Ce vaccin pourrait également aider à contrôler certains symptômes du trouble du développement neural.

Le vaccin a été testé avec succès chez des lapins, mais il faudra plus de 10 ans pour réaliser tous les essais sur l'homme et pour que l'immunisation soit disponible pour les patients.

Personne ne sait si la présence de ce type de bactéries est une cause ou un effet de trouble du spectre de l'autisme, mais, si ce type spécifique de bactéries provoque directement des problèmes de santé pour les enfants qui ont déjà tellement de choses à traiter, c'est un traitement attendu.

Conclusion

Les travaux sur le microbiote intestinal se sont considérablement développés ces dernières années. Cet élément de notre organisme, avec lequel il vit en symbiose, apparaît de plus en plus essentiel.

Déjà connue pour les pathologies inflammatoires intestinales, l'influence du microbiote montre actuellement l'ensemble de ses répercussions sur l'organisme. Plusieurs travaux ont montré son influence sur des pathologies comme l'obésité et le diabète ou encore les allergies alimentaires mais aussi sur des pathologies psychiatriques.

Depuis sa découverte en 1943, l'autisme a fortement progressé jusqu'à devenir la maladie qui se développe le plus rapidement dans le monde industrialisé.

Maladie complexe et mal comprise, l'autisme est un trouble du développement qui se traduit par des difficultés à communiquer avec les autres et à évoluer dans la société. De nombreuses études cliniques sont en cours ou sont prévues notamment des thérapies expérimentales à base de probiotiques, des transplantations fécales etc. Les résultats sont encourageants.

Cependant beaucoup de questions restent en suspens, la maladie autistique est multifactorielle. L'autisme ne peut pas, à l'heure actuelle être soigné mais une prise en charge individualisée et un accompagnement précoce et adapté des autistes permet d'obtenir des améliorations.

L'exemple de l'autisme reflète l'influence qu'a le microbiote sur de nombreuses maladies. Ainsi, en agissant sur le microbiote, notre « deuxième cerveau », nous pourrions à l'avenir agir et améliorer les symptômes de nombreuses pathologies.

Bibliographie:

- 1 : Fonty G, Chaucheyras-Durand F (2008) Niches écologiques potentielles des principales espèces microbiennes. Les écosystèmes digestifs, Lavoisier (ed), 157-193. Paris, France
- 2 : Campeotto, F, Waligora-Dupriet A, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M. « Establishment of the intestinal microflora in neonates ». Gastroentérologie Clinique Et Biologique 31, no. 5 (mai 2007): 533-542
- 3 : Fonty G, Chaucheyras-Durand F (2008) Les communautés microbiennes du tube digestif des mammifères: diversité et structure. Les écosystèmes digestifs, Lavoisier (ed), 71-118.Paris, France
- 4 : « Définition et physiologie du microbiote intestinal. » EM-Consulte. Consulté le 17 septembre 2015. <http://www.em-consulte.com/article/246571/definition-et-physiologie-du-microbiote-intestinal>.
- 5 : « Bernalier-Donadille A [Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'Homme] - Bernalier.pdf. » Consulté le 17 septembre 2015. http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/flore_souris/Bernalier.pdf.
- 6 : Eckburg P, Bik E, Bernstein C, Purdom E, Sargent M, Gill S, Nelson K, et Relman D. « Diversity of the human intestinal microbial flora ». Science (New York, N.Y.) 308, no. 5728 (juin 10, 2005): 1635-1638
- 7 : Sghir, A., et al. , Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. Appl Environ Microbiol, 2000. 66(5): p. 2263-6.
- 8 : Manimozhiyan A, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende D, Fernandes G, et al. « Enterotypes of the human gut microbiome ». Nature 473, no. 7346 (mai 12, 2011): 174-180.
- 9 : Fonty G, Chaucheyras-Durand F (2008a) Ecologie microbienne digestive et écologie générale, taxonomie et systèmes de classification des procaryotes, notion d'espèce. Les écosystèmes digestifs, Lavoisier (ed), pp 157-193. Paris, France
- 10 : Walter, Jens, et Ruth Ley. « The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes ». Annual Review of Microbiology 65 (2011): 411-429.
- 11 : Fonty G, Chaucheyras-Durand F (2008a) Ecologie microbienne digestive et écologie générale, taxonomie et systèmes de classification des procaryotes, notion d'espèce. Les écosystèmes digestifs, Lavoisier (ed), pp 157-193. Paris, France

- 12** : « Bernalier-Donadille A [Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'Homme] - Bernalier.pdf. » Consulté le 17 septembre 2015.
http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/flore_souris/Bernalier.pdf.
- 13** : Ley, R.E., Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh P.J, Ramey R, Bircher J, Schlegel M, Tucker T, Schrenzel M, Knight R, and Gordon J.L, Science 2008; 320:1647-51.
- 14** : Hooper, Lora V, et Macpherson A. « Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota ». Nature Reviews. Immunology 10, no. 3 (mars 2010): 159-169.
- 15** : Marteau, P. « L'importance clinique du microbiote intestinal. » Gastroentérologie Clinique et Biologique 34, no 4 (septembre 2010): 99-103.
- 16** : Hooper L, et Macpherson A. « Immune Adaptations That Maintain Homeostasis with the Intestinal Microbiota. » Nature Reviews Immunology 10, no 3 (mars 2010): 159-69.
- 17** : Vaishnava S, Behrendt C, Ismail A, Eckmann L, Hooper L. « Paneth Cells Directly Sense Gut Commensals and Maintain Homeostasis at the Intestinal Host-Microbial Interface. » Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105, no 52 (30 décembre 2008): 20858-63
- 18** : Bernalier-Donadille, A. « [Fermentative metabolism by the human gut microbiota] ». Gastroentérologie Clinique Et Biologique 34 Suppl 1 (septembre 2010): S16-22.
- 19** : Cummings, J H, et Macfarlane G. « The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon ». The Journal of Applied Bacteriology 70, no. 6 (juin 1991): 443459.
- 20** : Bonaz B, Pellissier S. « Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal! » Pratique Neurologique - FMC 4, no 4 (2013): 240-57.
- 21** : Langley JN. The autonomic nervous system, part I. Cambridge : W. Heffer and Sons, 1921.
- 22** : Sasselli, V, Pachnis V, et Burns A. « The enteric nervous system. » Developmental Biology, Neural Crest, 366, no 1 (1 juin 2012): 64-73
- 23** : « ventre_deuxieme_cerveau.pdf. » Consulté le 17 septembre 2015.
http://nellyclauzel.com/pdf/articles/ventre_deuxieme_cerveau.pdf.
- 24** : Olsson, C. et Holmgren, S. 2010. Autonomic control of gut motility : a comparative view. Autonomic neuroscience, 165, 80-101.

- 25** : Gershon MD, Kirchgessner AL, Wade PR. Functional anatomy of the enteric nervous system. In : Johnson LR, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. New York : Raven Press, 1994 : 2083-132.
- 26** : Coll, A. P., Farooqi, L. S. et O'Rahilly, S. 2007. The hormonal Control of Food Intake. Cell, 129, 251-262.
- 27** : Mithieux, G. « Rôle des récepteurs mu-opioïdes dans la régulation d'un axe intestin-cerveau de contrôle de la prise alimentaire. » *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 48, n° 2 (avril 2013): 92-97.
- 28** : Gershon M « The second brain », ed. Harper-Perennial, NEW YORK, 150-158.
- 29** : Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010 ;90 :859-904.
- 30** : Rhee, Sang H., Pothoulakis C, et Mayer A. « Principles and Clinical Implications of the Brain-Gut-Enteric Microbiota Axis. » *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 6, n° 5 (mai 2009): 306-14.
- 31** : Ochoa-Repáraz, Javier, Daniel W. Mielcarz, Sakhina Begum-Haque, et Lloyd H. Kasper. « Gut, Bugs, and Brain: Role of Commensal Bacteria in the Control of Central Nervous System Disease. » *Annals of Neurology* 69, n° 2 (février 2011): 240-47.
- 32** : Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor V, Bienenstock J. « Mood and Gut Feelings. » *Brain, Behavior, and Immunity* 24, n° 1 (janvier 2010): 9-16.
- 33** : Mayer, E.A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut* 47, 861-869 (2000).
- 34** : Bäckhed, F. « 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: the normal gut microbiota in health and disease ». *Clinical and Experimental Immunology* 160, no. 1 (avril 2010): 80-84.
- 35** : Collins, SM., Bercik, P., 2009. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 136, 2003-2014.
- 36** : Hooper, Lora V, et Andrew J Macpherson. « Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota ». *Nature Reviews. Immunology* 10, no. 3 (mars 2010): 159-169.

- 37** : Ochoa-Repáraz, Javier, Daniel W. Mielcarz, Sakhina Begum-Haque, et Lloyd H. Kasper. « Gut, Bugs, and Brain: Role of Commensal Bacteria in the Control of Central Nervous System Disease. » *Annals of Neurology* 69, n° 2 (février 2011): 240-47.
- 38** : Mion, F., et P. Ducrotté. « Le syndrome de l'intestin irritable : toujours d'actualité. » *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 33 (février 2009): S1-2.
- 39** : Lee, Beom Jae, et Young-Tae Bak. « Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics ». *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 17, no. 3 (juillet 2011): 252-266
- 40** : « Maladie de Crohn: définition et facteurs favorisants - ameli-santé. » Consulté le 17 septembre 2015. <http://www.ameli-sante.fr/maladie-de-crohn/maladie-de-crohn-definition-et-facteurs-favorisants.html>.
- 41** : Seksik, P. « [Gut microbiota and IBD] ». *Gastroentérologie Clinique Et Biologique* 34 Suppl 1 (septembre 2010): S44-51.
- 42** : Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002 ;347(6) ;417-29.
- 43** : Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006 ;444(7122) :1022-3.
- 44** : Turnbaugh Pj, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ;444(7122) ;1027-31.
- 45** : Lakhan, Shaheen E, et Annette Kirchgessner. « Gut inflammation in chronic fatigue syndrome ». *Nutrition & Metabolism* 7 (2010): 79.
- 46** : « Autisme, Fédération Française Sésame Autisme. » Consulté le 17 septembre 2015. <http://www.sesame-autisme.com/autisme.html>.
- 47** : « Microsoft Word - 14. AUTISME 3.32_i_.doc - 14. AUTISME 3.32(i).pdf. » Consulté le 18 septembre 2015. [http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module03/14.%20AUTISME%203.32\(i\).pdf](http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module03/14.%20AUTISME%203.32(i).pdf).
- 48** : « Synthèse.qxd autisme et autres ted état des connaissances resume.pdf. » Consulté le 18 septembre 2015. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201003/autisme.pdf>.
- 49** : Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry*, 1966, 1:124-137.
- 50** : « Autisme. » Consulté le 18 septembre 2015. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences->

- 51** : « Facts About ASDs. » CDC - Facts about Autism Spectrum Disorders - NCBDDD. Consulté le 18 septembre 2015. <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/facts.html>.
- 52** : « L'autisme: un problème de santé publique - www.frm.org. » Consulté le 18 septembre 2015. <http://www.frm.org/recherche-medicale/les-recherches/8100/l-autisme-un-probleme-de-sante-publique.html>.
- 53** : Bejaoui B. Ayoub-Delobel M. Carroussel L. Cans C. Arnaud C. Prévalence de l'autisme et autres troubles envahissants du développement : revue de la littérature. Avril 2010. Rapport RHEOP/INVS.
- 54** : « Nouvelle hausse de la prévalence de l'autisme selon le CDC américain | Fondation Autisme. » Consulté le 18 septembre 2015. <http://fondation-autisme.org/nouvelle-hausse-de-la-prevalence-de-lautisme-selon-le-cdc-americain/>.
- 55** : « CDC Features - New Data on Autism Spectrum Disorders. » Consulté le 18 septembre 2015. <http://www.cdc.gov/Features/CountingAutism/>.
- 56** : « Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. » Consulté le 18 septembre 2015. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>.
- 57** : Buie T, et al. « Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. » *Pediatrics* 125, no Supplement 1 (1 janvier 2010): S1-18.
- 58** : Kanner L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217 – 250
Trad. Française (1990) : Les troubles autistiques du contact affectif, *Neuropsychiatrie de l'Enfance* 38, 65–84.
- 59** : Mouridsen SE et al. (2008), Psychiatric disorders in individuals diagnosed with infantile autism as children: a case control study. *J Psychiatr Pract* 14:5-12.
- 60** : Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Plan Autisme 2008-2010. Construire une nouvelle étape de la politique des troubles envahissants du développement et en particulier de l'autisme. Paris : ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative ; 2008.
- 61** : Institut national de la santé et de la recherche médicale. Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. Expertise collective. Paris : INSERM; 2002.

- 62** : Organisation mondiale de la santé. CIM-10. Classification statistique international des maladies et des problèmes de santé connexes. 10e révision. Genève : OMS; 1999
- 63** : American Psychiatric Association. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris: Masson; 2003.
- 64** : Centre technique national d'études et de recherches sur les handicaps et les inadaptations. La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent : la CFTMEA -R 2000. Paris : CTNHRI; 2002
- 65** : HAS. Autisme et autres troubles envahissant du développement. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/autisme_et_autres_ted_etat_des_connaissances_resume.pdf
- 66** : Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161 (4):326-33.
- 67** : Aussilloux C. Baghdadli A. Les troubles autistiques, in *Psychiatrie de l'enfant*. Lavoisier, Paris, 2012.
- 68** : « PLAN AUTISME Dernière version - plan_autisme_2008.pdf. » Consulté le 20 septembre 2015. http://www.cnsa.fr/documentation/plan_autisme_2008.pdf.
- 69** : Parracho, H. M. « Differences between the Gut Microflora of Children with Autistic Spectrum Disorders and that of Healthy Children. » *Journal of Medical Microbiology* 54, n° 10 (1 octobre 2005): 987-91.
- 70** : « The Case For Autistic Enterocolitis - Dr-Arthur-Krigsman.pdf ». Consulté le 27 septembre 2015. <http://autisme-montreal.com/wp-content/uploads/2014/09/Dr-Arthur-Krigsman.pdf>.
- 71** : Pequegnat B *et al.* « A vaccine and diagnostic target for *Clostridium bolteae*, an autism-associated bacterium ». *Vaccine* 31, no 26 (10 juin 2013): 2787-90.
- 72** : « The Case For Autistic Enterocolitis - Dr-Arthur-Krigsman.pdf ». Consulté le 27 septembre 2015. <http://autisme-montreal.com/wp-content/uploads/2014/09/Dr-Arthur-Krigsman.pdf>.
- 73** : Buie T, et al. « Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. » *Pediatrics* 125, n° Supplement 1 (1 janvier 2010): S1-18.
- 74** : Jyonouchi, Harumi, Lee Geng, Deanna L. Streck, et Gokce A. Toruner. « Children with Autism Spectrum Disorders (ASD) Who Exhibit Chronic Gastrointestinal (GI) Symptoms and Marked Fluctuation of Behavioral Symptoms Exhibit Distinct Innate Immune Abnormalities and

Transcriptional Profiles of Peripheral Blood (PB) Monocytes. » *Journal of Neuroimmunology* 238, n° 1-2 (15 septembre 2011): 73-80.

- 75** : Buie T, et al. « Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. » *Pediatrics* 125, n° Supplement 1 (1 janvier 2010): S1-18.
- 76** : Nikolov, Roumen N., Karen E. Bearss, Jelle Lettinga, Craig Erickson, Maria Rodowski, Michael G. Aman, James T. McCracken, et al. « Gastrointestinal Symptoms in a Sample of Children with Pervasive Developmental Disorders. » *Journal of Autism and Developmental Disorders* 39, n° 3 (mars 2009): 405-13.
- 77** : Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics, Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183–1215
- 78** : M, Publié par. « Biologie de l'autisme: Test de perméabilité intestinale ». Consulté le 27 septembre 2015. <http://biologieautisme.blogspot.fr/2008/05/test-de-permabilit-intestinale.html>.
- 79** : Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(3):251–25
- 80** : Horvath, Karoly, John C. Papadimitriou, Anna Rabsztyn, Cinthia Drachenberg, et J. Tyson Tildon. « Gastrointestinal Abnormalities in Children with Autistic Disorder ». *The Journal of Pediatrics* 135, n° 5 (1 novembre 1999): 559-63.
- 81** : Hadji. S, Coly.C, Le Hyaric. A, Rocchiccioli F, Valent. G, Dupont. C. Epidémiologie des troubles digestifs chez l'enfant autiste. 2005 :13-18
- 82** : Carr EG, Owen-DeSchryver JS. Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord* 2007;37(3): 413–424
- 83** : Mannion, Arlene, et Geraldine Leader. « Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review ». *Research in Autism Spectrum Disorders* 7, n° 12 (décembre 2013): 1595-1616.
- 84** : White JF. 2003. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp. Biol. Med.* (Maywood) 228:639–649
- 85** : Buie T, et al. 2010. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics* 125(Suppl. 1):S1–S18
- 86** : Wing, L. (1997). The autistic spectrum. *Lancet* 350, 1761–1766.

- 87** : Finegold, Sydney M, Denise Molitoris, Yuli Song, Chengxu Liu, Marja-Liisa Vaisanen, Ellen Bolte, Maureen McTeague, et al. « Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 35, no. 1 (septembre 1, 2002): S6-S16.
- 88** : Finegold, Sydney M, Denise Molitoris, Yuli Song, Chengxu Liu, Marja-Liisa Vaisanen, Ellen Bolte, Maureen McTeague, et al. « Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 35, no. 1 (septembre 1, 2002): S6-S16.
- 89** : Williams, Brent L., Mady Hornig, Tanmay Parekh, et W. Ian Lipkin. « Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances ». *mBio* 3, no 1 (3 janvier 2012).
- 90** : Mangin I, et al. 2004. Molecular inventory of faecal microflora in patients with Crohn's disease. *FEMS Microbiol. Ecol.* 50:25–36.
- 91** : Heberling, Colin A., Prasad S. Dhurjati, et Myron Sasser. « Hypothesis for a Systems Connectivity Model of Autism Spectrum Disorder Pathogenesis: Links to Gut Bacteria, Oxidative Stress, and Intestinal Permeability ». *Medical Hypotheses* 80, n° 3 (mars 2013): 264-70.
- 92** : Nicolson GL, Nasralla M, Haier J, et al. Diagnosis and treatment of chronic mycoplasmal infections in Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndromes: relationship to Gulf War Illness. *Biomed. Ther.* 1998; 16:266-271.
- 93** : Parracho, H. M. « Differences between the Gut Microflora of Children with Autistic Spectrum Disorders and that of Healthy Children ». *Journal of Medical Microbiology* 54, n° 10 (1 octobre 2005): 987-91.
- 94** : D'Eufemia, P., M. Celli, R. Finocchiaro, L. Pacifico, L. Viozzi, M. Zaccagnini, E. Cardi, et O. Giardini. « Abnormal Intestinal Permeability in Children with Autism. » *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 85, n° 9 (septembre 1996): 1076-79.
- 95** : Kabot S, Masi W, et Segal M. « Advances in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorders ». *Professional Psychology: Research and Practice* 34, n° 1 (2003): 26-33.
- 96** : Walker-Smith, J., et J. Andrews. « Alpha-1-Antitrypsin, Autism, and Coeliac Disease. » *Lancet (London, England)* 2, n° 7782 (21 octobre 1972): 883-84.
- 97** : Adams, James B., Leah J. Johansen, Linda D. Powell, David Quig, et Robert A. Rubin. « Gastrointestinal Flora and Gastrointestinal Status in Children with Autism--Comparisons to Typical Children and Correlation with Autism Severity ». *BMC Gastroenterology* 11 (2011): 22.

- 98** : Finegold, Sydney M., Julia Downes, et Paula H. Summanen. « Microbiology of Regressive Autism ». *Anaerobe* 18, n° 2 (avril 2012): 260-62.
- 99** : Lucarelli S, Frediani T, Zingoni AM, Ferruzzi F, Giardini O, Quintieri F, Barbato M, D'Eufemia P et Cardi E, Food allergy and infantile autism, *Panminerva*, 1995, 37 : 137-141
- 100** : Nga M. Lau, Peter H. R. Green, Annette K. Taylor, Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism, 2013, vol 8.
- 101** : Zecavati N, Spence SJ. Neurometabolic disorders and dysfunction in autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009; 9(2): 129-136.
- 102** : « Karoly-Horvath-MD-PhD.pdf ». Consulté le 27 septembre 2015. <http://autisme-montreal.com/wp-content/uploads/2014/09/Karoly-Horvath-MD-PhD.pdf>.
- 103** : Moll, G., Mehnert, C., Wicker, M., Bock, N., Rothenberger, A., Rütger, E., Huether, G. Age-associated changes in the densities of presynaptic monoamine transporters in different regions of the rat brain from early juvenile life to late adulthood. *Developmental brain research*, 2000, 119, 251-257.
- 104** : Schain, R.J., Freedman, D.X., 1961. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J. Pediatr.* 58, 315-320.
- 105** : Meunier, J.M., Shvaloff, A. Neurotransmetteurs. Masson éd, 1992.
- 106** : Anderson, G.M., Horne, W.C., Chatterjee, D., Cohen, D.J. The hyperserotonemia of autism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990, 600, 331-340.
- 107** : Hranilovic, D., Bujas-Petkovic, Z., Vragovic, R., Vuk, T., Hock, K., Jernej, B. Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J. Autism Dev. Disord.*, 2007, 37, 1934-40.
- 108** : Hérault, J., Martineau, J., Perrot-Beaugerie, A., Jouve, J., Tournade, H., Barthelemy, C., Lelord, G., Muh, J.P. Investigation of whole blood and urine monoamines in autism. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 1993, 2, 211-220.
- 109** : Mulder, E.J., Anderson, G.M., Kema, I.P., De Bildt, A., Van Lang, N.D., Den Boer, J.A., Minderaa, R.B. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004, 43, 491-499.

- 110**: Purcell, A.E., Jeon, O.H., Zimmerman, A.W., Blue, M.E., Pevsner, J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology*, 2001, 57, 1618-1628.
- 111**: Martineau J, Héroult J, Petit E, Guérin P, Hameury L, Perrot A, Mallet J, Sauvage D, Lelord G, Müh JP. Catecholaminergic metabolism and autism. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1994, 36, 688-697.
- 112**: Leboyer, M., Bouvard, M.P., Launay, J.M., Tabuteau, F., Waller, D., Dugas, M., Kerdelhue, B., Lensing, P., Panksepp, J. Brief report: a double-blind study of naltrexone in infantile autism. *J. Autism Dev. Disord.*, 1992, 22, 309-319.
- 113**: Reichelt KL, Knivsberg AM. Can the physiopathology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides ? *Nutr Neurosci* 2003; 6:19-28.
- 114**: Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nødland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunct* 1991;4:308-19.
- 115**: Trygstad OE, Reichelt KL, Fossl, Edminson PD, Saelid G, Bremer J, Hole K, Orbeck H, Johansen JH, Bøler JB, Titlestad K, Opstad PK. Patterns of peptides and protein associated peptide complexes in psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 1980;136:59-72.
- 116**: Kaluzna-Czaplińska, J., Socha, E., Rynkowski, J. Determination of homovanillic acid and vanillylmandelic acid in urine of autistic children by gas chromatography/mass spectrometry. *Med. Sci. Monit.*, 2010, 16, CR445-450.
- 117**: Finegold, Sydney M. « Desulfovibrio Species Are Potentially Important in Regressive Autism ». *Medical Hypotheses* 77, n° 2 (août 2011): 270-74.
- 118**: Finegold SM. State of the art ; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe*. Dec 2011 ; 17(6) : 367-368
- 119**: James, S. Jill, Paul Cutler, Stepan Melnyk, Stefanie Jernigan, Laurette Janak, David W. Gaylor, et James A. Neubrandner. « Metabolic Biomarkers of Increased Oxidative Stress and Impaired Methylation Capacity in Children with Autism ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 80, n° 6 (décembre 2004): 1611-17.
- 120**: Finegold, Sydney M., Julia Downes, et Paula H. Summanen. « Microbiology of Regressive Autism ». *Anaerobe* 18, n° 2 (avril 2012): 260-62
- 121**: MacFabe, Derrick F., Donald P. Cain, Karina Rodriguez-Capote, Andrew E. Franklin, Jennifer E. Hoffman, Francis Boon, A. Roy Taylor, Martin Kavaliers, et Klaus-Peter Ossenkopp. « Neurobiological Effects of Intraventricular Propionic Acid in Rats: Possible Role of Short Chain

Fatty Acids on the Pathogenesis and Characteristics of Autism Spectrum Disorders ». *Behavioural Brain Research* 176, n° 1 (10 janvier 2007): 149-69.

- 122:** Finegold, Sydney M. « State of the Art; Microbiology in Health and Disease. Intestinal Bacterial Flora in Autism ». *Anaerobe* 17, n° 6 (décembre 2011): 367-68.
- 123:** Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. 2011. *Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. BMC Gastroenterol.* 11:22.
- 124:** Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisainen ML, et al. Short term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J Child Neurol.* Juill 2000 ; 15(7) : 429-435
- 125:** Finegold SM, Dowdd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe.* Aout 2010 ;16(4) :444-453.
- 126:** Finegold SM, State of the art ; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe.* Dec 2011 ;17(6) :367-368.
- 127:** Buie, T., et coll. (2010). Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs : a consensus report. *Pediatrics* 125 Suppl 1, S1 - 18.
- 128:** Horvath K et coll., Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder, *J. Pediatrics* 135 no. 5 (1999) 559 - 563. Horvath K and Perman JA "Autistic disorder and gastrointestinal disease," *Curr. Opinion in Pediatrics*, 14 (2002) 583.
- 129:** Williams B L e t c oll., Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* . 2011;6(9).
- 130:** « Improving Diet - protocole-traitements.pdf ». Consulté le 27 septembre 2015.
<http://www.filariane.org/uploads/autisme/protocole-traitements.pdf>.
- 131:** Knivsberg, A. M., Reichelt, K. L., Høien, T. & Nødland, M. (2002). A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci*5, 251–261.
- 132:** Reichelt, K.L., Ekrem, J. and Scott, H. (1990) Gluten, milk proteins and autism: Dietary intervention effects on behavior and peptide secretion. *Journal of Applied Nutrition*, 42, 1-11
- 133:** Knivsberg, A.-M., Wiig, K., Lind, G., Nødland, M. and Reichelt, K.L. (1990) Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain Dysfunction*, 3, 315-327.

- 134**: Dohan FC, Graberger JC. Relapsed schizophrenics : earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry* 1973;130:685-6.
- 135**: Levy SE, Hyman SL. Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:131-42.
- 136**: « 001_100_RA_Autisme.pdf - NUT-Ra-Autisme.pdf ». Consulté le 27 septembre 2015.
<http://www.afssa.fr/Documents/NUT-Ra-Autisme.pdf>.
- 137**: « Improving Diet - protocole-traitements.pdf ». Consulté le 27 septembre 2015.
<http://www.filariane.org/uploads/autisme/protocole-traitements.pdf>.
- 138**: « New Vaccine to Control Autism Symptoms in Development ». Consulté le 27 septembre 2015.
<http://www.medicaldaily.com/new-vaccine-control-autism-symptoms-development-245245>.
- 139**: Brittany Pequegnat *et al.* A vaccine and diagnostic target for *Clostridium botteae*, an autism-associated bacterium. *Vaccine*, published online April 18, 2013;018

Liste des figures:

Figure 1: Marchesi, Julian R, Bas E Dutilh, Neil Hall, Wilbert H M Peters, Rian Roelofs, Annemarie Boleij, et Harold Tjalsma. « Towards the human colorectal cancer microbiome ». *PloS One* 6, no. 5 (2011): e20447.

Figure 2: Bernalier-Donadille, A. « Fermentative Metabolism by the Human Gut Microbiota ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 34 (septembre 2010): S16-22.

Figure 3: Gershon M. *The second brain*, éd. Harper-Perennial, NEW YORK Système nerveux entérique.

Figure 4: Langley K. The neuroendocrine concept today. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733: 1-17.

Figure 5: « Les signaux d'alarme - TED-CAETERA ». Consulté le 7 octobre 2015.
<http://www.ted-caetera.fr/les-signaux-d-alarme-c21242752>.

Figure 6: « Autisme - Etat des connaissances – Argumentaire autisme etat des connaissances argumentaire.pdf ». Consulté le 7 octobre 2015.
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201003/autisme_etat_des_connaissances

Figure 7: Horvath, Karoly, John C. Papadimitriou, Anna Rabsztyrn, Cinthia Drachenberg, et J. Tyson Tildon. « Gastrointestinal Abnormalities in Children with Autistic Disorder ». *The Journal of Pediatrics* 135, no 5 (1 novembre 1999): 559-63.

Figure 8 : Hadji. S, Coly.C, Le Hyaric.A, Rocchiccioli. F, Valent.G, Dupont. E. Epidémiologie des troubles digestifs chez l'enfant autiste. 2005 :13-18

Figure 9: Finegold, Sydney M, Denise Molitoris, Yuli Song, Chengxu Liu, Marja-Liisa Vaisanen, Ellen Bolte, Maureen McTeague, et al. « Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 35, no. 1 (septembre 1, 2002): S6-S16.

Figure 10: Williams, Brent L., Mady Hornig, Tanmay Parekh, et W. Ian Lipkin. « Application of Novel PCR-Based Methods for Detection, Quantitation, and Phylogenetic Characterization of *Sutterella* Species in Intestinal Biopsy Samples from Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances ». *mBio* 3, no 1 (3 janvier 2012).

Figure 11: Nicolson GL, Nasralla M, Haier J, et al. Diagnosis and treatment of chronic mycoplasmal infections in Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndromes: relationship to Gulf War Illness. *Biomed. Ther.* 1998; 16:266-271.

Figure 12: Parracho, H. M. « Differences between the Gut Microflora of Children with Autistic Spectrum Disorders and that of Healthy Children ». *Journal of Medical Microbiology* 54, n° 10 (1 octobre 2005): 987-91

Nom : Lefebvre
Prénom : Julie

Titre de la thèse : Existe-t-il un lien entre l'autisme et la flore intestinale

Mots-clés :

Microbiote, autisme, flore intestinale

Résumé :

Dès la naissance, le corps humain est colonisé par un ensemble de bactéries. Au niveau du tractus intestinal, la communauté bactérienne est appelée microbiote, elle abrite environ 10^{14} bactéries et est composée d'environ 1000 espèces différentes. La composition est propre à chaque individu.

Le microbiote intestinal dispose de ses propres voies d'interaction avec le reste du corps. Il peut influencer un état de bonne santé ou de pathologie. Des répercussions ont été remarquées dans de nombreuses maladies.

L'autisme est une maladie psychiatrique dont l'incidence est en augmentation. Elle a une origine multifactorielle avec une forte composante génétique et une influence de l'environnement.

Au sein des multiples facteurs pouvant influencer la maladie, le microbiote est l'un des plus importants.

Il reste encore beaucoup d'investigations à réaliser pour permettre de comprendre tous les mécanismes mis en cause.

Membres du jury :

Président : NEUT Christel, maître de conférences en Bactériologie Virologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : STANDAERT Annie, maître de conférences en parasitologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : BLOT Eliane, pharmacien, Berck sur mer