

N° d'Ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ DJILLALI LIABES DE SIDI BEL ABBES

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire

De fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (S.N.V.)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Intitulé du thème :

Etude de quelques caractéristiques influençant la flore intestinale des enfants autistes

Présenté par : **Melle** KASSOUS Asmaa

Choisissez un élément. Cliquez ici pour taper du texte.

Mémoire soutenu devant l'honorable jury composé de :

Président de jury : Mme BOUSMAHA MARROKI Leila (M.C.A/ UDL/SBA)

Examineur : **Mr** MARROKI Ahmed (M.C.A/ UDL/SBA)

Promoteur : **Mme** KARA TERKI Ibtissem (M.C.B/ UDL/SBA)

Co-Promoteur : Choisissez un élément. Cliquez ici pour taper du texte.

(Choisissez un élément./ Choisissez un élément.)

Année universitaire 2019 - 2020

Session : « *Septembre* »

Remerciement

Au terme de ce travail, On tient à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

J'ai l'honneur et le plaisir de présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à Notre encadreur Mme KARA TERKI Ibtissem, pour sa précieuse aide, ces orientations et le temps qu'il m'a accordé pour mon encadrement.

Je remercie par ailleurs vivement les membres du jury de nous avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à Mr Talbi de m'avoir accueilli dans le centre des enfants autistes d'Oued Rhiou et pour la confiance et l'aide qu'il m'a accordé, ainsi que toute l'équipe du centre psychologique pédagogique pour les enfants handicapés mentaux. Oued Rhiou 1

Sans oublier Mr Grimeche Abdelhamid pour sa grande aide et ses encouragements tout au long de la réalisation de ce travail

Finalement, nous remercions toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire

Dédicace

A mon très cher père

*Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour,
Et ses encouragements. Que ce travail, soit pour vous, un faible témoignage de ma
Profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde
Santé, bonheur et te protège de tout mal.*

A ma très chère mère

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré
d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et
affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de
m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te protège et te
donne la santé, le bonheur et longue vie.*

*A mes sœurs **Aicha, Zahia et Ahlem** et mon frère **Mohamed el Amine** que j'aime tant
Pour leur petit mot et leur soutien*

*A mes grands très chère grands parents surtout ma grand-mère Aicha pour qu'elle me prier
au succès*

A tous mes chers Ancles et Tantes et ma cousine : Fatima

*A mes chers amis Soumia, Nassima et Nezha des personnes qui ont une place spéciale dans
mon cœur*

Sommaire :

Remerciement	
Dédicace	
Liste des figures	<i>i</i>
Liste des abréviations	<i>ii</i>
Résumé	
Introduction	1
Chapitre I : La flore intestinale	
1. Généralité sur l'environnement intestinale	2
1.1. Définition	2
1.2. Etablissement	2
1.3. Répartition et composition	3
A) Répartition longitudinale	3
B) Répartition transversale	4
2. Fonctions du microbiote intestinale	4
2.1. Rôle de la colonisation bactérienne dans la mise en place du système immunitaire intestinale	5
3. Activité métabolique du microbiote intestinal humain	6
3.1. Métabolisme des glucides	6
3.2. Métabolisme des gaz	7
3.3. Métabolisme des protéines	7
3.4. Métabolisme des lipides	8
4. La flore intestinale : une «barrière» indispensable	9
5. Effet de la flore intestinal sur le cerveau	9
Chapitre II : Axe intestin cerveau	
1. Définition	11
2. Généralité	11
3. Rôles	13
A) Contrôle du comportement alimentaire	13
B) Contrôle du processus digestif	13
C) Troubles gastro-intestinaux	15
D) Troubles de motilité	15
E) Microbiote intestinal et système immunitaire	15
F) Obésité	16
G) Réponse au stress	17
H) Autisme	17
Chapitre III : L'autisme	
1. Définition clinique	19
2. Signes cliniques	19
2.a. Des troubles affectant les relations interpersonnelles, la communication et le comportement	21
2.b. Autres signes	22
2.c. les premiers signes avant 3ans	22
3. Recherche des anomalies, des troubles ou des maladies associés à l'autisme	22
4. Les différentes formes cliniques	23
5. Etiologie	24
6. Signes cliniques au niveau du tractus digestif	24
6.1. Trouble de transit	25
6.2. Perméabilité intestinale	26

Partie pratique :

Matériel et Méthodes	27
1. Lieu d'étude	27
2. Matériels	27
3. Prélèvement	27
4. Méthodes d'analyse	28
4.a. La recherche de bactérie <i>Clostridium difficile</i>	28
4.b. La recherche de bactérie <i>Escherichia coli</i>	28
4.c. La recherche de bactérie <i>Bifidobacterium</i> spp:	29
4.d. La recherche de bactérie <i>Lactobacillus acidophilus</i>	29
4.e. La recherche de bactérie <i>Lactococcus lactis</i>	29
5. Partie questionnaire	30
6. Résultats & Discussion de questionnaire	30
a. Le sexe le plus touché	30
b. Les troubles sévères	30
c. Type de naissance	31
d. Type d'allaitement	31
e. La durée d'allaitement naturelle	32
f. L'âge d'ablactation	32
g. Type d'alimentation	33
h. Troubles digestifs	33
i. Types des troubles digestifs	33
j. Les antécédents des parents	34
k. L'âge de mère pendant la grossesse	34
l. Les troubles pendant la grossesse	35
m. Prendre des médicaments pendant la grossesse	35
n. L'âge de début des signes	36
o. Types de traitement	36
p. Type d'aliment conseillé	37
Conclusion	38
Liste des références bibliographie	
Annexes	
Questionnaire	

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
Figure 01	Phyla majeurs tout long du tractus gastro-intestinal	03
Figure 02	Présentation des fonctions du microbiote intestinal	05
Figure 03	Interaction microflores et système immunitaire et orientations de la réponse immune	06
Figure 04	Le dialogue intestin cerveau	12
Figure 05	Les principaux noyaux de l'hypothalamus	13
Figure 06	Vois de communication possible entre le microbiote intestinal et le cerveau	17
Figure 07	Affiche présentant des spécificités chez les personnes autistes	20
Figure 08	Schéma Représente le sexe le plus touché par les troubles autistiques chez les 10 enfants autistes	30
Figure 09	Schéma représente les troubles sévères chez les 10 enfants autistes	31
Figure 10	Schéma représente le type de naissance chez les 10 enfants autistes	31
Figure 11	Schéma représente le type d'allaitement chez les 10 enfants autistes	32
Figure 12	Schéma représente la durée d'allaitement naturelle chez les 10 enfants autistes	32
Figure 13	Schéma représente l'âge d'ablactation chez les 10 enfants autistes	32
Figure 14	Schéma représente le type d'alimentation chez les 10 enfants autistes	33
Figure 15	Schéma représente les troubles digestifs chez les 10 enfants autistes	33
Figure 16	Schéma représente types des troubles digestifs chez les 10 enfants autistes	34
Figure 17	Schéma représente les antécédents des parents chez les 10 enfants autistes	34
Figure 18	Schéma représente l'âge de mère chez les 10 enfants autistes	34
Figure 19	Schéma représente les troubles pendant la grossesse chez les mères des 10 enfants autistes	35
Figure 20	Schéma représente les pourcentages des mères des enfants autistes qui prendre des médicaments pendant la grossesse	35
Figure 21	Schéma représente l'âge de début des signes chez les 10 enfants autistes	36

Figure 22	Schéma représente les types des traitements utilisés chez les 10 enfants autistes	36
Figure 23	Schéma représente les types des aliments conseillé pour les 10 enfants autistes	37

Liste des abréviations :

UFC : Unité Formant Colonie.

TLR : Toll-Like Receptors.

Th2 : Lymphocytes Helper 2.

Th1 : Lymphocytes Helper 1.

Th3 : Lymphocytes Helper 3.

IgA: Immunoglobuline A

SNC : Système Nerveux Central.

HPA : axe Hypothalamus-hypophyso-surrealien.

LGC: Ligand-Gated ion Channel.

HGC: Gonadotrophine chorionique humaine.

TED: Trouble Envahissant du Développement.

OMS: Organisation Mondial de la Santé.

TSA: Trouble du Spectre Autistique.

CIM 10: Classification International des Maladies.

RGO: Reflux Gastro-oesphagien

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 1014 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 trouble psychiatrique. Qui a une origine multifactorielle avec une forte composante génétique et une influence de l'environnement.

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

Le but de notre étude est de voir le lien entre la flore intestinale et l'autisme.

Les mots clés : Microbiote, autisme, flore intestinale, trouble psychiatrique

Abstract :

From birth, the human body is colonized by a set of bacteria. In the intestinal tract, the bacterial community is called the microbiota, it is home to around 1014 bacteria and is made up of around 1000 different species. The composition is specific for each individual.

The intestinal microbiota has its own ways of interacting with the rest of the body; it can influence a state of good health or pathology. Repercussions have been noticed in many diseases.

Autism is a psychiatric disorder. It has a multifactorial origin with a strong genetic component and an influence of the environment.

Among the many factors that can influence the disease, the intestinal flora is one of the most important.

The aim of our study is to see the link between the intestinal flora and autism.

The key words: Microbiota, autism, intestinal flora, psychiatric disorder.

ملخص:

منذ الولادة، يتم استعمار الجسم بمجموعة من البكتيريا في الأمعاء يطلق على المجتمع البكتيري اسم جراثيم الأمعاء، وهي موطن لحوالي 1014 بكتيريا من حوالي 1000 نوع مختلف، و هي تختلف من شخص الى اخر.

الجراثيم المعوية لها طرقها الخاصة في التفاعل مع بقية الجسم، ويمكن أن تؤثر على الحالة الصحية الجيدة أو الأمراض. و قد لوحظت تداعيات في الكثير من الأمراض.

التوحد هو اضطراب نفسي. متعدد العوامل مرتبط بقوة بالعوامل الوراثية و يتأثر بالبيئة المحيطة.

من بين العديد من العوامل التي يمكن أن تؤثر على المرض، تعد البكتيريا المعوية واحدة من أهم العوامل.

الهدف من دراستنا هو معرفة الصلة بين الجراثيم المعوية و التوحد.

الكلمات المفتاحية : جراثيم الأمعاء ، التوحد، البكتيريا المعوية، اضطراب نفسي.

Introduction

Le microbiote est défini par l'ensemble des micro-organismes commensaux (c'est-à-dire bactéries, champignons, archées, virus), vivant dans un environnement qui lui est propre. Sa composition varie en fonction de la niche écologique à laquelle il est rattaché, chaque niche ayant des conditions physico-chimiques différentes (milieu buccal, intestinal, génital, cutané...). Le microbiote intestinal, particulièrement celui présent dans la lumière colique, est le plus abondant, et ne contient pas moins de 10^{14} micro-organismes. Avec environ 1000 espèces différentes, cet écosystème microbien occupe une place de premier ordre au sein de l'organisme, en participant à de nombreux processus métaboliques.

En effet, le rôle du microbiote est largement reconnu dans l'homéostasie gastro-intestinale, en assurant une partie de la digestion des aliments, en synthétisant des vitamines essentielles, ou bien en participant à la maturation du système immunitaire. Si le microbiote est protecteur, des altérations de ce dernier sont à l'origine de nombreuses maladies chroniques digestives, inflammatoires, ou métaboliques. Grâce à l'avènement de la métagenomique permettant de connaître l'ensemble des gènes microbiens, les chercheurs ont pu révéler que les flores microbiennes peuvent largement différer dans leur composition entre des personnes saines et des personnes atteintes de maladies telles que l'obésité, le diabète, l'asthme ou les allergies.

Récemment, de nouvelles avancées ont mis en lumière l'implication du microbiote dans des pathologies non digestives pouvant notamment affecter le fonctionnement cérébral comme l'anxiété et la dépression, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou bien des pathologies neurologiques telles que les troubles autistiques.

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par la diminution des interactions sociales et de la communication, et l'apparition de comportements stéréotypés et répétitifs. Il s'accompagne généralement de troubles digestifs.

Dans le but d'une meilleure compréhension de cette pathologie et pour mieux la maîtriser l'objectif de notre travail est de :

- Étudier les caractéristiques pouvant influencer l'installation du microbiote intestinale.
- Identifier quelques bactéries du microbiote intestinal d'enfants autistes.

Chapitre I :

La flore

intestinale

1. Généralité sur l'environnement intestinal :

1.1. Définition :

Le microbiote ou flore intestinale désigne l'ensemble des micro-organismes colonisant le tube digestif et vivant en harmonie avec l'hôte. Il est considéré comme un organe à part entière car il ne comporte pas moins de 100 000 milliards de bactéries, soit 100 fois plus que nos propres cellules eucaryotes humaines, et possède ses propres moyens de communication avec l'ensemble de l'organisme .(Chos, 2006)

Longtemps cantonné au rôle unique de digestion notamment par la fermentation des fibres, il est aujourd'hui reconnu qu'il constitue un véritable écosystème complexe avec une relation mutualiste étroite entre lui et son hôte.(Male, 2004)

Principalement composé de bactéries, trois types de flore caractérisent le micro biote. (Gailhard, 2015)

- Les bactéries symbiotiques : effet bénéfique sur la santé
- Les bactéries commensales : n'exerçant aucun effet sur l'hôte
- Les bactéries opportunistes : pouvant selon les conditions environnementales se multiplier et devenir pathogènes pour l'hôte.

1.2. 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. (Fonty et Chaucheyras ,2008)

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. (Fonty et Chaucheyras ,2008)

1.2. Répartition et composition :

A) Répartition longitudinale :

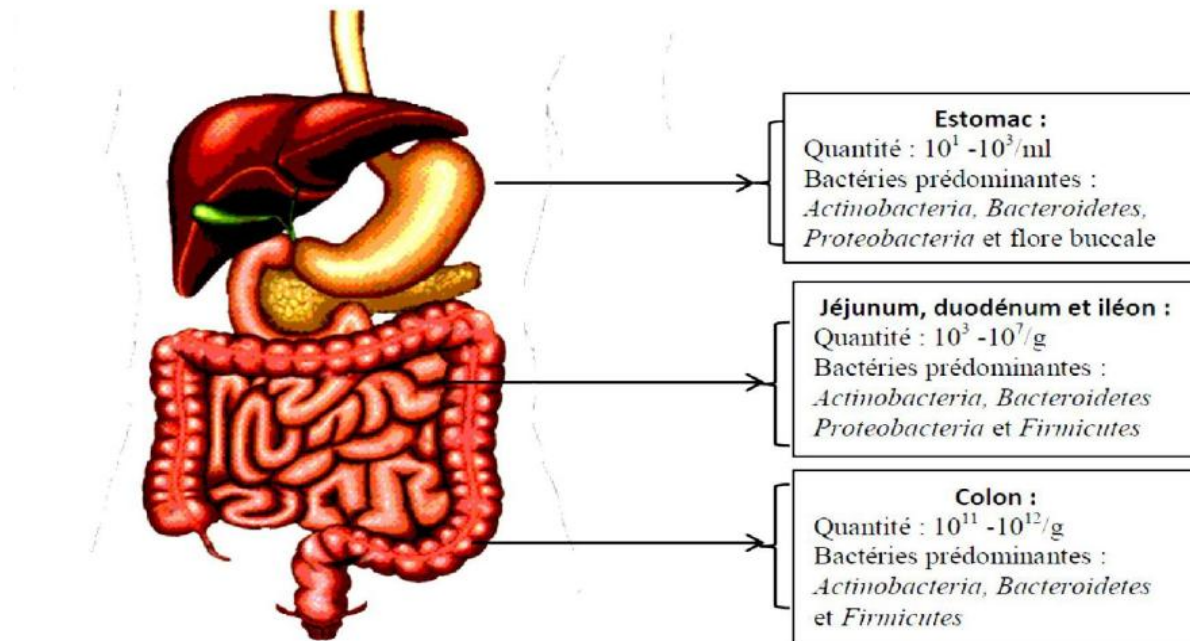


Figure01 : Phyla majeurs tout le long du tractus gastro-intestinal (Marchesi, 2011)

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 101-103 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 (Fonty et Chaucheyras, 2008).

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: 10⁸-10⁹ UFC/ml, colon : 10¹⁰-10¹¹, rectum : 10¹⁰-10¹². 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 10⁹ à 10¹¹ UFC/g de fèces.

Quarante pour cent du poids des selles correspond à des micro-organismes.

B) 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 (**Anonyme, 2015**).

2. Fonctions du microbiote intestinal :

La présence permanente d'une importante biomasse bactérienne dans l'intestin exerce des effets physiologiques, pour plupart bénéfiques pour l'hôte. Le microbiote intestinal peut même être considéré comme un véritable organe à part entière. (**Landman et Quevrain, 2016**)

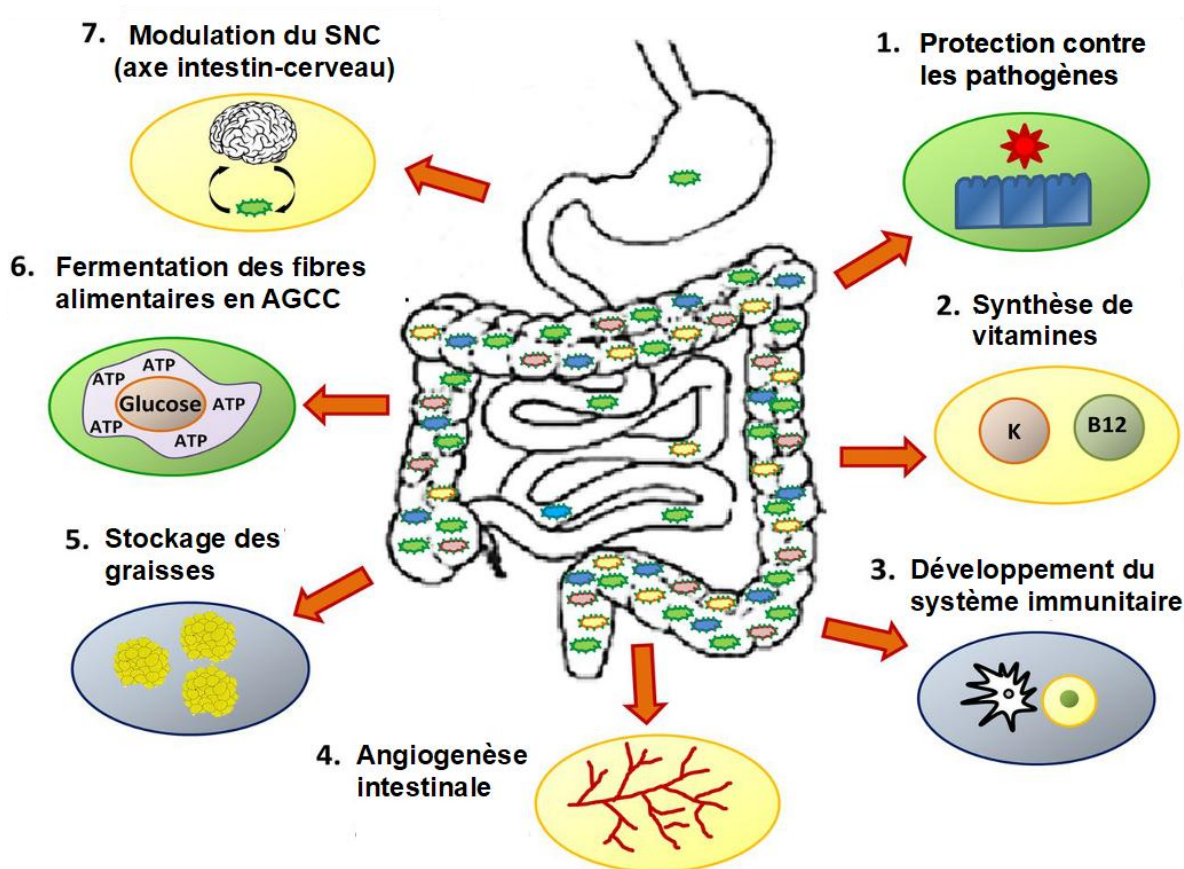


Figure02 : Présentation des Fonctions du microbiote intestinal. (Dethlisen *et al* ; 2006)

2.1. Rôle de la colonisation bactérienne dans la mise en place du système immunitaire intestinal :

Il existe un lien formel entre la flore bactérienne, la muqueuse intestinale et le système immunitaire, notamment par l'intermédiaire du système immunitaire inné dont les toll-like receptors (TLR) sont les principaux acteurs (Smith *et al*, 2013).

La muqueuse intestinale, avec une surface de plus de 300 m², est en permanence exposée à une quantité très importante d'antigènes, qu'ils soient d'origine alimentaire ou bactérienne. La flore bactérienne intestinale joue des rôles essentiels au niveau des systèmes immunitaires intestinal et périphérique : rôle d'activation, rôle de modulation des réponses spécifiques, par exemple au niveau intestinal sur la réponse vaccinale ou sur la réponse protectrice IgA antirotavirus. La flore joue enfin un rôle de régulation du système immunitaire. Celui-ci est immature et caractérisé par une réponse déséquilibrée des lymphocytes T helper 2 (Th2) supérieure à celle des Th1 de même qu'une insuffisance de T régulateurs. La colonisation bactérienne progressive du tube digestif est, à cet égard, essentielle pour établir un équilibre

entre les Th2 et les autres types de lymphocytes (Th1 et Th3). La flore intestinale joue donc un rôle dans l'acquisition de tolérance et par conséquent dans la prévention de l'allergie (Pryde *et al*, 2002).

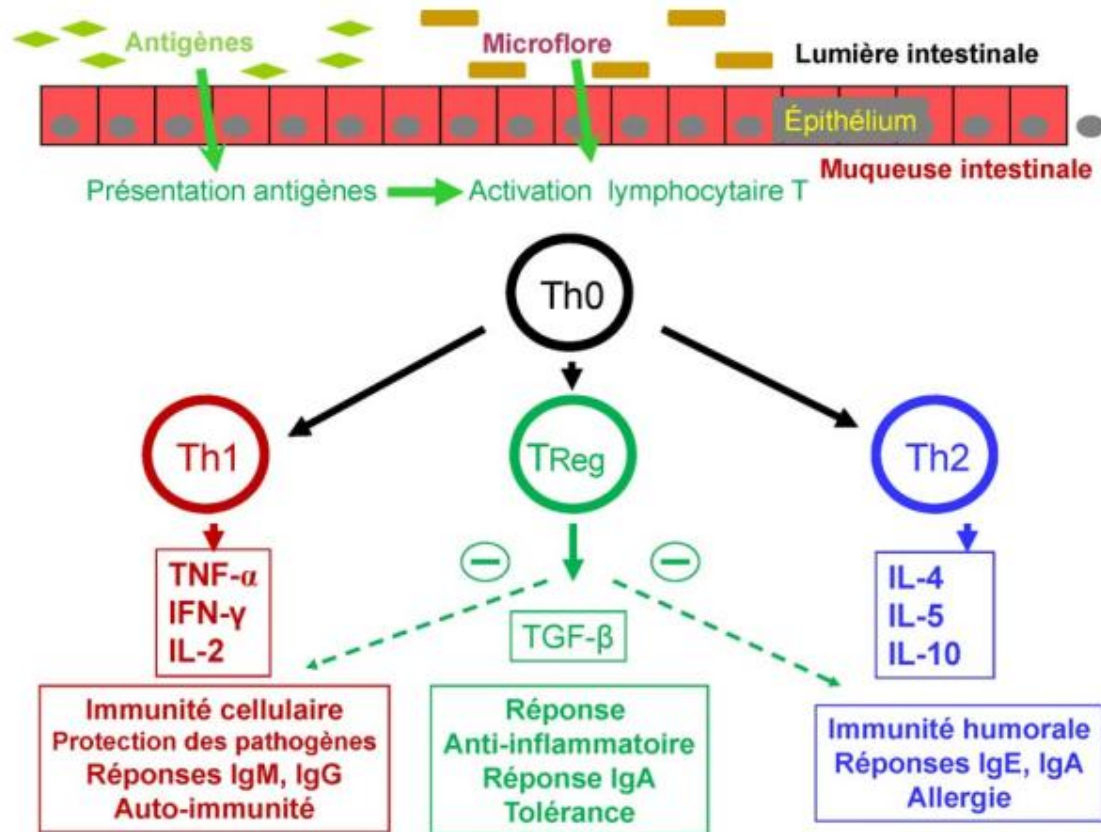


Figure03 : Interactions microflores et système immunitaire et orientations de la réponse immune. (Walsh *et al*, 2011)

3. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain :

Les principales sources d'énergie du microbiote intestinal sont les glucides et les protéines contenues dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc des individus et de leur régime alimentaire qui constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique, d'une part, permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte.

3.1. Métabolisme des glucides :

Selon les individus et leur régime alimentaire, 10 à 60 g de glucides fermentescibles par jour

parviennent au côlon. Différents groupes bactériens du microbiote colique avec des activités complémentaires forment une chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires.

La première étape est la dégradation des différents polymères en fragments plus petits (oligosides, oses, etc.) qui fait intervenir une grande variété d'hydrolases (polysaccharides, glycosidases, etc.).

Ces enzymes sont produites par les bactéries du microbiote colique dites « fibrolytiques », appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Les bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la voie de la glycolyse. Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes, produits finaux de la fermentation. Il s'agit de l'acétate produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium* . . .), du propionate synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et également par *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* (Pryde et al, 2002).

3.2. Métabolisme des gaz :

L'hydrogène est le gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires, et ce, en grande quantité de façon quotidienne dans le côlon. Son élimination, essentielle à l'efficacité du processus fermentaire, est possible de plusieurs manières. Il peut être excrété par l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire, mais la plus grande partie de l'hydrogène est transformée in situ par des bactéries du microbiote colique dites hydrogénotrophes (Christl et al, 1992). Les trois types de transformation principaux sont : en méthane par les archées méthanogènes (présents dans le microbiote colique de 30 à 50 % des adultes), en acétate par les bactéries acétogènes, et enfin, en sulfures au potentiel délétère pour le colonocyte par les bactéries sulfatoréductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*).

3.3. Métabolisme des protéines :

La biodégradation des protéines est quantitativement moins importante que celle des glucides mais elle est fondamentale car les protéines représentent la principale source azotée des bactéries coliques. Chez certaines espèces (des genres *Veillonella*, *Fusibacterium*, *Clostridium*, etc.) ne fermentant pas les glucides, les acides aminés sont même utilisés comme source principale d'énergie. Le métabolisme des protéines fait intervenir plusieurs espèces ayant des activités complémentaires. Les bactéries dites « protéolytiques »,

appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, sont capables par leur activité protéasique d'hydrolyser les protéines en petits peptides. Certaines espèces bactériennes peuvent assimiler ces peptides, ce qui s'accompagne fréquemment de la libération d'acides aminés libres qui seront utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler directement des peptides. La fermentation des acides aminés utilise plusieurs réactions d'oxydation et de réduction dont la principale est la voie réductrice de désamination et aboutit comme la fermentation des glucides à la formation d'acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate) mais aussi d'ammoniac. Néanmoins, de nombreux autres composés comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés (isobutyrate, isovalerate, etc.) sont également produits. Les composés phénoliques et indoliques, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques et qui sont potentiellement toxiques pour l'hôte, sont absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. L'ammoniac est également absorbé dans le côlon, il rejoint le foie par la circulation portale où il est converti en urée qui sera éliminée par voie urinaire. L'ammoniac est aussi une source majeure d'azote pour un grand nombre de bactéries du microbiote colique qui l'utilise pour la synthèse d'acides aminés grâce à leur activité aminotransférase.

3.4. Métabolisme des lipides :

Les lipides de la lumière colique comprennent les lipides non absorbés dans l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Ces acides gras sont transformés (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...) par les bactéries du microbiote colique. Le cholestérol colique provient pour la majorité de la bile (70 %) et pour le reste de l'alimentation (20 %) et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales (10 %). Il est converti par le microbiote en coprostanol qui n'est pas absorbé et donc est éliminé dans les fèces (**Lichtenstein, 1990**). Cette efficacité est très variable d'un sujet à l'autre et le taux fécal de coprostanol pourrait être impliqué dans la réduction du risque cardiovasculaire et la cancérogénèse colique. Les acides biliaires, produit de transformation du cholestérol par le foie, sont conjugués à la glycine ou à la taurine, ce qui a pour conséquence une amphiphilie accrue. Quatre-vingt quinze pourcent des acides biliaires suivent le cycle entéro-hépatique : sécrétion biliaire, réabsorption au niveau de l'iléon terminal, retour au foie via le système porte, avant d'être à nouveau sécrété dans la bile. Seuls 5 % des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent donc au côlon où ils sont métabolisés (déconjugaison, oxydation, épimérisation, 7-alpha-déshydroxylation, désulfatation, etc.) par les bactéries du microbiote en acides biliaires dits secondaires

(Turnbough, 2006).

La déconjugaison (espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, etc.) rend les acides biliaires plus hydrophobes et favorise leur absorption passive. Les acides cholique et chénodésoxycholique, acides biliaires primaires principaux chez l'homme, sont transformés par 7-alpha-déshydroxylation par les espèces du genre *Clostridium* en acides desoxycholique et lithocholique (acides biliaires secondaires) qui pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse colique. Les hormones stéroïdes et des xénobiotiques suivent également un cycle entéro-hépatique et les mêmes voies métaboliques avec conjugaison hépatique et déconjugaison par le microbiote colique.

En considérant le rôle fondamental que le microbiote intestinal joue dans la réponse immunitaire ainsi que dans différentes voies métaboliques essentielles de l'hôte, on peut facilement imaginer l'impact fonctionnel d'un déséquilibre de ce microbiote sur le développement de différentes pathologies immunitaires et métaboliques.

4. La flore intestinale : une « barrière » indispensable :

La flore intestinale constitue une « barrière » permettant de limiter la colonisation par des bactéries pathogènes. L'équilibre de la flore intestinale résulte d'interactions microbiennes au sein du microbiote intestinal sous la forme de compétitions pour les substrats nutritifs ou les sites d'adhérence et de modifications de l'environnement intestinal par des produits du métabolisme bactérien : pH, bactériocines, acides organiques, etc.

La flore intestinale est donc un biotope majeur, indispensable à l'acquisition et au maintien des fonctions digestives et immunitaires. Elle subit de nombreuses influences contrôlables ou. Elle doit être à tout prix préservée de toute altération dans son équilibre et peut être positivement modulée. Il convient de connaître les circonstances au cours desquelles la flore intestinale peut être altérée et, à l'inverse, comment il est possible de la moduler pour en augmenter son potentiel bénéfique. (Goulet, 2009)

5. Effet de la flore intestinal sur le cerveau :

L'intestin est un système complexe qui joue un rôle fondamental dans l'absorption et la distribution des nutriments nécessaires aux différents organes d'un organisme, comme par exemple le glucose pour le cerveau. Finement régulé par le système nerveux, le système digestif abrite également un acteur qui joue un rôle crucial : la flore intestinal- ancien terme désignant le microbiote – qui pèse autant que le cerveau lui-même ! Comme le tractus gastro-intestinal est également exposé à des risques d'invasion par des agents pathogènes, un 4^{ème}

intervenant joue un rôle clé : le système immunitaire. Ce dernier exerce une surveillance étroite du tractus gastro intestinales et joue un rôle important dans les interactions entre l'intestin et le cerveau, pour le meilleur ou pour le pire...Qu'il s'agisse de l'intestin ou du cerveau, ces deux organes sont isolé du reste du corps par des barrières dont le bon fonctionnement est vital, prémunissant l'organisme et sa commande centrale cérébrale de mécanismes infectieux qui pourraient lui être fatals.

Et pourtant...Des voies les relie, qui participent au dialogue entre- mais aussi à la vulnérabilité de – ces divers protagonistes de différents façons. **(Anonyme, 2019)**

Chapitre II :

Axe intestin

cerveau

1. Définition :

L'axe intestin-cerveau est la signalisation biochimique qui se produit entre le tractus gastro-intestinal et le système nerveux central (SNC) (**Sudo et al, 2004**). Le terme "axe intestin-cerveau" est parfois utilisé pour désigner le rôle du microbiote intestinal dans l'interaction, alors que le terme "axe microbiote-intestin-cerveau" inclut explicitement le rôle de la flore intestinale dans les événements de signalisation biochimique qui ont lieu entre le tractus gastro-intestinal et le SNC. (**Sudo et al, 2004**)(**Mayer et al, 2014**)(**Dinan et Crayn, 2015**)

2. Généralité :

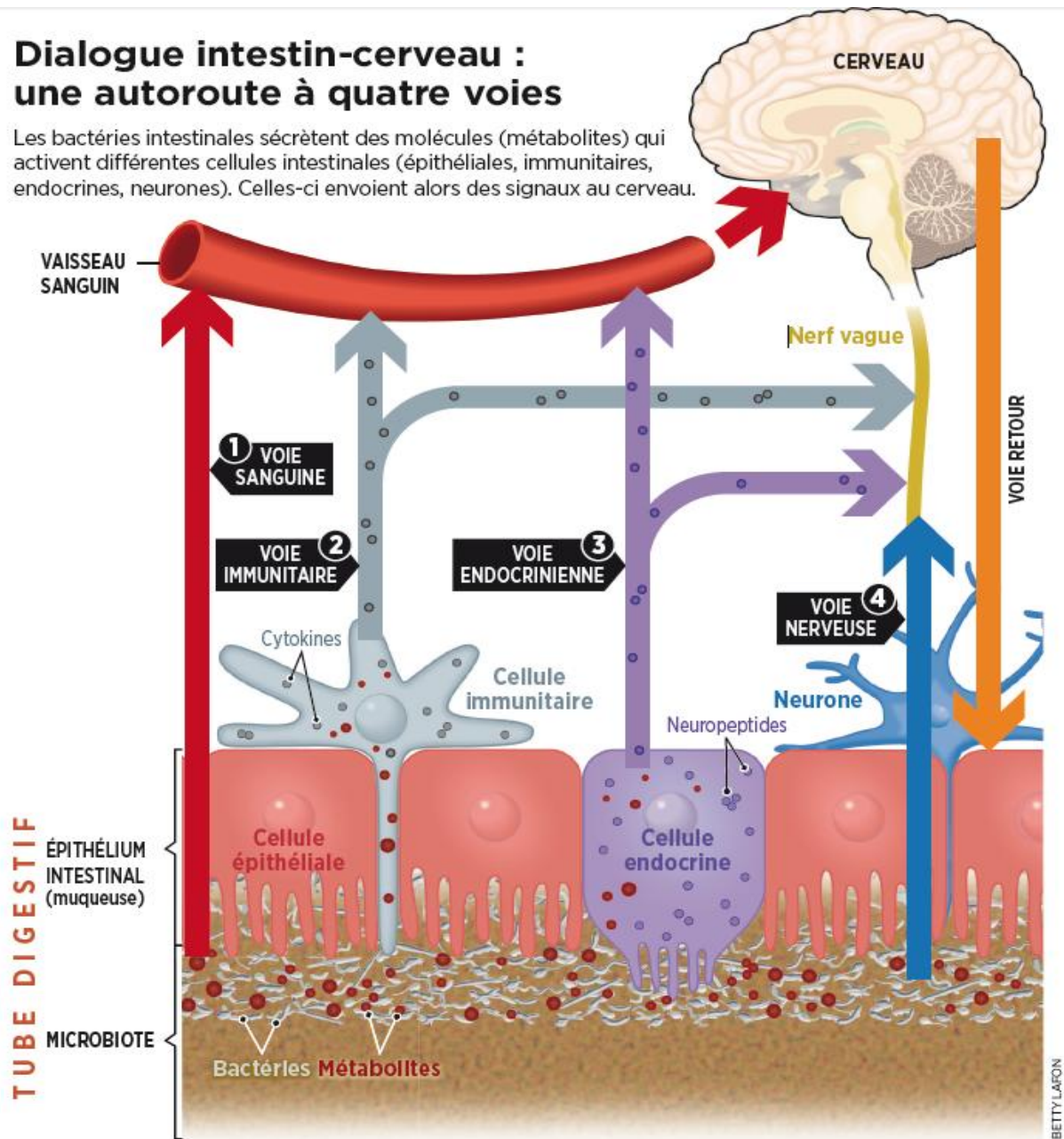
De manière générale, l'axe intestin-cerveau comprend le système nerveux central, les systèmes neuroendocriniens et neuro-immuns, y compris l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HPA), les voies sympathique et parasympathique du système nerveux autonome, y compris le système nerveux entérique, le nerf vague et le microbiote intestinal. (**Sudo et al, 2004**)(**Mayer et al, 2014**)

Le microbiote intestinal influencerait les fonctions de l'organisme, au-delà de ses rôles métaboliques et de barrière vis-à-vis des agressions extérieures. Sa participation à l'axe intestin-cerveau conduit même à penser qu'en cas de déséquilibre, il pourrait jouer un rôle dans de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques. (**Crayn et Dinan, 2012**)

(**Jaglin, 2013**)

Dialogue intestin-cerveau : une autoroute à quatre voies

Les bactéries intestinales sécrètent des molécules (métabolites) qui activent différentes cellules intestinales (épithéliales, immunitaires, endocrines, neurones). Celles-ci envoient alors des signaux au cerveau.



1 - Voie sanguine
Les métabolites (molécules) synthétisés par les bactéries gagnent la circulation sanguine et agissent ainsi sur l'ensemble de l'organisme.

2 - Voie immunitaire
Les cellules immunitaires activées par les métabolites produisent des molécules (cytokines) qui agissent sur le cerveau par voie sanguine ou nerveuse. Elles créent une réponse immunitaire et / ou une inflammation.

3 - Voie endocrinienne
Lorsqu'elles sont activées par les métabolites, les cellules endocrines (sécrétrices) produisent des hormones (neuropeptides) qui agissent sur le cerveau par voie sanguine ou nerveuse, en modifiant l'activité des neurones.

4 - Voie nerveuse
Les neurones du système nerveux de l'intestin, stimulés par les métabolites bactériens, activent le nerf vague jusqu'au cerveau.

Figure 04: Le dialogue intestin cerveau. (Anonyme, 2018)

3. Rôles :

A) Contrôle du comportement alimentaire :

Le comportement alimentaire désigne l'ensemble des conduites d'un individu vis-à-vis de la consommation d'aliments. La principale fonction physiologique de ce comportement est d'assurer l'apport des substrats énergétiques et des composés biochimiques nécessaires à l'ensemble des cellules de l'organisme. Il s'agit d'un comportement finement régulé.

Le comportement alimentaire est contrôlé par le système nerveux central (SNC). Il est actuellement admis que les principaux centres de contrôle du comportement alimentaire se trouvent au niveau de l'hypothalamus. (Anonyme, 2010)

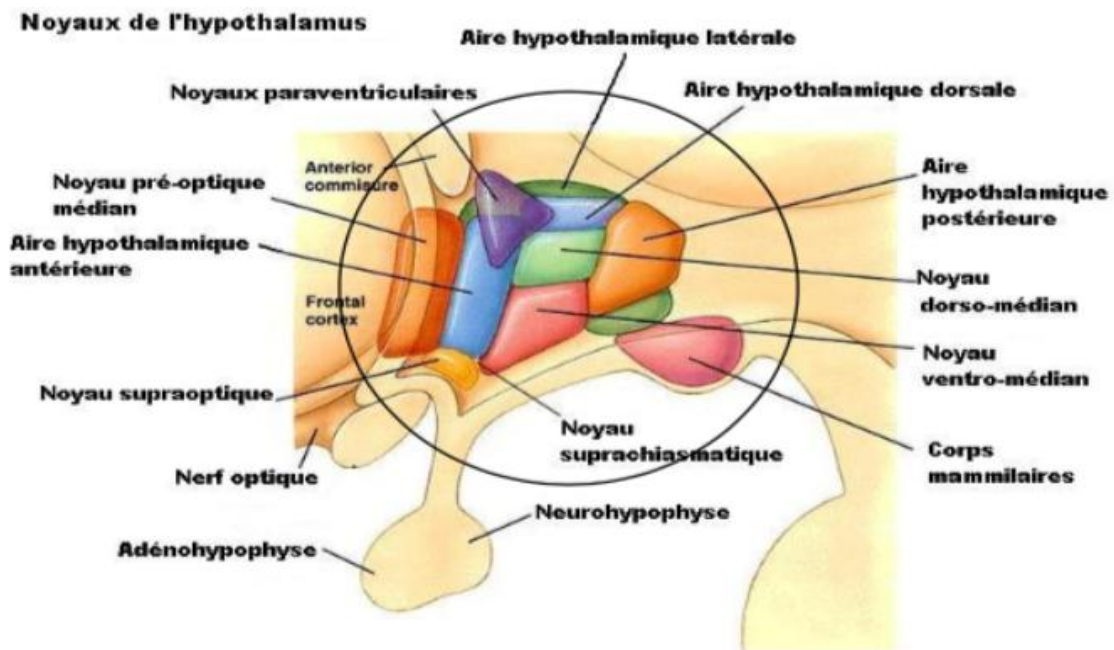


Figure 05 : Les principaux noyaux de l'hypothalamus. (Palombi, 2020)

B) Contrôle de processus digestif :

À partir de 2018, les travaux sur la relation entre la flore intestinale et les troubles anxieux et les troubles de l'humeur, ainsi que les tentatives d'influencer cette relation à l'aide de probiotiques ou de prébiotiques, étaient à un stade précoce, avec des preuves insuffisantes pour en tirer des conclusions sur les changements de la flore intestinale dans ces conditions, ou sur l'efficacité de tout traitement probiotique ou prébiotique (**Schneiderhan, 2016**), (**Sarkar et al, 2016**) . La dénomination de psychobiotiques est apparue dans la littérature internationale en 2013, en référence aux « probiotiques » à action centrale et en les définissant comme des organismes vivants dont l'ingestion produit un avantage pour la santé des patients souffrant de maladies psychiatriques ou neurologiques . Thomas Insel, estimait en 2012 que la façon dont le microbiote semble influencer le développement du cerveau et in fine nos comportements, apparaît comme l'un des grands chantiers en matière de recherche pour les neurosciences cliniques dans le futur. En Avril 2016, deux revues de la littérature permettaient d'identifier treize essais cliniques en double aveugle, randomisés et versus placebo, portant sur les psychobiotiques ; parmi celles-ci seulement cinq rapportaient des améliorations significatives sur des symptômes psychiques. Parmi ces travaux, le travail publié en 2011 par le laboratoire français ETAP, en collaboration avec la laboratoire BIOFORTIS, avait permis d'objectiver pour la première les effets centraux de probiotiques (*Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum*) dans une étude clinique.

Les personnes souffrant d'anxiété et de troubles de l'humeur ont tendance à avoir des problèmes gastro-intestinaux. De petites études ont été menées pour comparer la flore intestinale des personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur et des personnes en bonne santé, mais ces études ont eu des résultats contradictoires. (**Schneiderhan, 2016**)

Le rôle potentiel de la flore intestinale dans les troubles anxieux, a suscité beaucoup d'intérêt, selon des études publiées en 2004 montrant que les souris sans microbiote avaient une réponse exagérée de l'axe HPA au stress dû à un enfermement, et qui a été inversé en colonisant leur intestin avec une espèce de *Bifidobacterium*. (**Mayer et al, 2014**) Des études portant sur la séparation maternelle des rats montrent que le stress néonatal conduit à des modifications à long terme du microbiote intestinal, telles que la réduction de sa diversité et la modification de sa composition, qui ont également induit un comportement de type stressé et anxieux (**Foster et Neufelt, 2013**). De nombreuses études ont été réalisées en 2016 pour caractériser divers neurotransmetteurs connus pour être impliqués dans les troubles anxieux et

les troubles de l'humeur que la flore intestinale puisse produire. Cependant, chez l'homme, les interactions et les voies par lesquelles la flore intestinale pourrait influer sur l'anxiété ne sont pas claires. **(Saxena et Sharma, 2016)**

C) Trouble gastriques intestinaux :

Les troubles gastro-intestinaux fonctionnels sont une classe de troubles gastro-intestinaux dans lesquels il existe un dysfonctionnement dans les activités normales du tractus gastro-intestinal, mais aucune anomalie structurelle pouvant en expliquer la cause. Il existe rarement des tests permettant de détecter la présence de ces troubles. La recherche clinique en neurogastroentérologie porte principalement sur l'étude des troubles gastro-intestinaux fonctionnels courants tels que le syndrome du côlon irritable qui est le trouble gastro-intestinal fonctionnel le plus répandu. **(Kumar et al, 2012)**

D) Troubles de la motilité :

Les troubles de la motilité constituent la deuxième classe de troubles gastro-intestinaux étudiés par les neurogastroentérologues. Ils sont divisés en fonction de la région qu'ils affectent: l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin. La recherche clinique en neurogastroentérologie porte principalement sur l'étude des troubles courants de la motilité, tels que le reflux gastro-œsophagien, l'atteinte de la muqueuse de l'œsophage provoquée par la remontée d'acide provenant de l'estomac via le sphincter inférieur de l'œsophage (cardia). **(Anonyme, 1999)**

E) Microbiote intestinal et système immunitaire :

Le système immunitaire intestinal, dont les fonctions peuvent sembler contradictoires, joue un rôle très important dans la physiologie des mammifères. Il doit d'abord développer des réponses protectrices cellulaires et humorales envers les virus, bactéries ou parasites entéropathogènes **(Mowat, 2003)**. La réponse humorale est réalisée essentiellement grâce à la sécrétion d'anticorps spécifiques des muqueuses, les IgA, bloquant l'adhésion de bactéries pathogènes, la multiplication virale dans l'entérocyte et neutralisant les entérotoxines. La réponse cellulaire, quant à elle, fait appel aux lymphocytes intra-épithéliaux qui permettent de maintenir l'intégrité de l'épithélium intestinal. Parallèlement à cette fonction protectrice, le système immunitaire intestinal doit également empêcher l'induction de réponses immunes

envers les composants des aliments et des bactéries commensales présentes dans le tube digestif. Ce phénomène est nommé la tolérance orale (**Mowat, 2003**).

Des études comparatives entre des souris axéniques et leurs homologues élevés classiquement en animalerie ont démontré le rôle essentiel joué par le microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire et donc sur ses fonctions. Les animaux axéniques présentent en effet de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, nombre de lymphocytes intraépithéliaux réduits, concentration d'immunoglobulines sériques et production de cytokines limitées. Les anomalies observées ne se limitent cependant pas à l'épithélium intestinal puisque la rate et les ganglions lymphatiques des animaux axéniques sont non structurés et présentent des zones lymphocytaires atrophiées (**Macpherson et Harris, 2004**). L'ensemble de ces anomalies peut-être « réparé » en quelques semaines en inoculant un microbiote de souris conventionnelle à ces souris axéniques. Certains des mécanismes mis en jeu ont été établis et il a par exemple été montré que le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis* était capable, à lui seul, d'induire la maturation du système immunitaire de souris axéniques (**Mazmanian et al, 2007**).

La stimulation permanente du système immunitaire par le microbiote intestinal est en fait nécessaire non seulement pour son développement et sa maturation mais également pour le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction de barrière de l'épithélium ou encore de l'équilibre entre réponses pro et anti-inflammatoires.

F) Obésité :

L'obésité, devenue un problème majeur de santé publique en particulier dans certaines populations, relève d'un grand nombre de facteurs : allèles génétiques sélectionnés au cours de l'évolution pour résister au mieux aux périodes de famine, facteurs alimentaires et comportementaux. Un nouvel acteur est apparu dans la pathogénèse de cette anomalie : la composition de la flore du microbiote, globalement moins diversifiée chez l'obèse, avec une augmentation des Firmicutes et une diminution des Bacteroïdes (**Angelakis et al, 2012**) En fait l'analyse de la flore de patients obèses (**Devaraj et al, 2013**) (**Amar et al, 2011**).

montre qu'elle se répartit suivant une courbe bimodale, ce qui conduit à différencier des individus avec un faible compte de gènes (LGC) ou un fort portage (HGC). (**Le Chatellier et al, 2013**)

Les sujets du premier groupe (LGC) ont un microbiote caractérisé par une prévalence élevée de 5 bactéries pro inflammatoires et cette moindre diversité génique est associée à une

insulino-résistance, éventuellement un diabète, à une dyslipidémie et à un phénotype de type inflammatoire avec infiltration discrète du tissu adipeux par des cellules immunitaires sécrétant des cytokines. Le groupe HGC est caractérisé par un pourcentage important de 4 bactéries anti inflammatoires.

G) Réponse au Stress :

Les facteurs bactériens du dialogue entre le microbiote intestinal et le cerveau peuvent être (i) des macromolécules de l'architecture cellulaire bactérienne, comme le lipopolysaccharide, le peptidoglycane, la flagelline ; (ii) des produits du catabolisme bactérien, tels que les acides gras à chaîne courte, excrétés dans la lumière intestinale. Ces facteurs peuvent communiquer avec le cerveau par différentes voies, faisant intervenir les populations cellulaires de la muqueuse intestinale comme médiateurs (Cryan et Dinan, 2012)

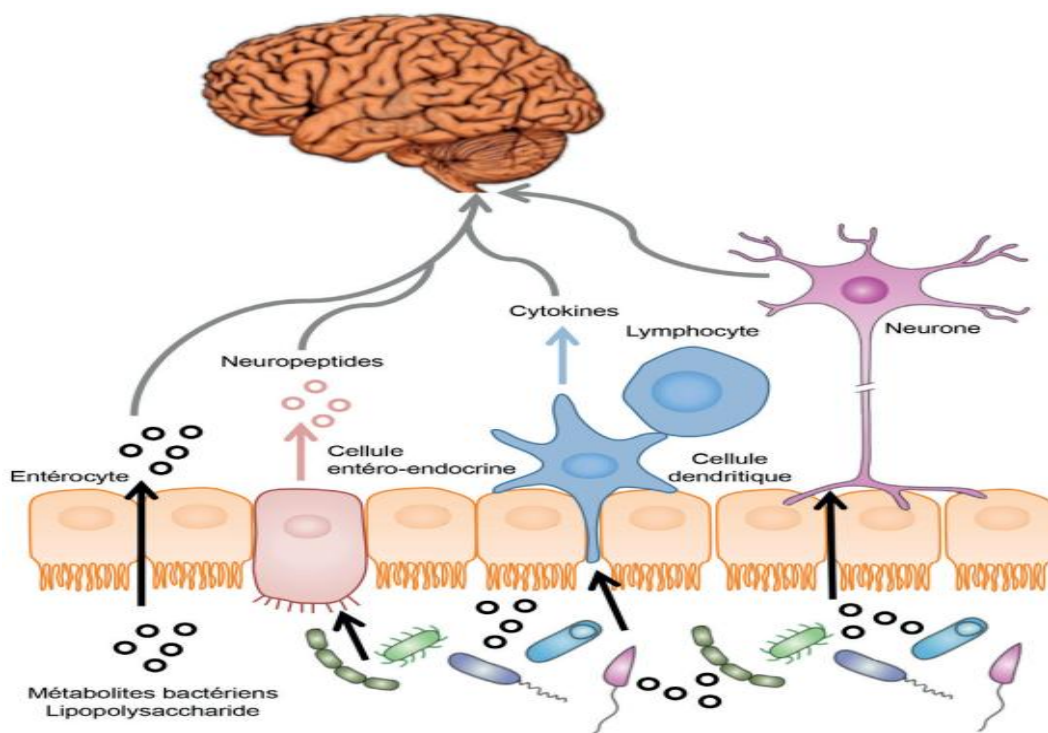


Figure 06: Voies de communication possibles entre le microbiote intestinal et le cerveau.
(Cryan et Dinan, 2012).

H) Autisme :

Environ 70 % des personnes atteintes d'autisme ont également des problèmes gastro-intestinaux, en outre l'autisme est souvent diagnostiqué au moment où l'équilibre plus stable de la flore intestinale s'établit, indiquant qu'il peut y avoir un lien entre l'autisme et la flore

intestinale (Buie, 2015). Certaines études ont montré principalement une augmentation de la quantité de *Clostridium* dans les selles des enfants autistes (Chen et al, 2013), mais ce qui n'a pas été reproduit de manière cohérente (Buie, 2015). De nombreux facteurs environnementaux considérés comme pertinents pour favoriser le développement de l'autisme affecteraient également la flore intestinale, laissant ouverte la question de savoir si certaines variations spécifiques de la flore intestinale conduisent au développement de l'autisme ou si ces changements se produisent parallèlement (Dinan et Cryan, 2015)(Buie, 2015). En 2016, les études sur les probiotiques n'avaient été menées qu'avec des animaux. Les études d'autres changements alimentaires pour traiter l'autisme n'ont pas été concluantes (Schneiderhan et al, 2016)

Chapitre III

: L'autisme

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 » (**Anonyme, 2020**)

2. Signe clinique :

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. (**Anonyme, 2008**)



Figure 07: Affiche présentant des spécificités chez les personnes autistes (Anonyme, 2003).

2. a. Des troubles affectant les relations interpersonnelles, la communication et le comportement :

Les personnes atteintes d'autisme semblent peu accessibles aux autres. Elles établissent difficilement les contacts nécessaires à la construction d'une relation interpersonnelle, en particulier les contacts visuels. Le plus souvent, elles ne répondent pas lorsqu'on les appelle. Elles sourient très rarement et semblent ne pas comprendre les sentiments et les émotions des autres.

Les troubles de la communication associés à l'autisme touchent à la fois le langage et la communication non verbale. Une importante proportion – mais pas une majorité – des personnes atteintes de TSA présente des troubles du langage : répétition incessante des mêmes phrases, modulation et formulations inhabituelles, non utilisation de termes abstraits, etc. Une partie d'entre eux ne parle pas du tout. Au total, beaucoup d'autistes peinent à entrer dans un dialogue. Par ailleurs, ils ne comprennent et n'utilisent pas les éléments de communication non verbale tels que les gestes, les expressions du visage, le regard ou le ton de la voix.

Les personnes atteintes d'autisme ont souvent des comportements répétitifs (balancements du corps, battements des mains, tournoiements ...), auto-agressifs (se mordre les mains, se cogner la tête...) ou inappropriés (pleurer ou rire sans raison apparente...). Elles s'attachent souvent à des objets qu'elles utilisent de manière détournée, par exemple en les alignant ou en les faisant tourner inlassablement. En général, elles tolèrent mal le changement (de lieux, d'emploi du temps, de vêtements, d'alimentation ...). Une situation imprévisible peut provoquer une réaction d'angoisse ou de panique, de colère ou d'agressivité. Ces personnes qui semblent souvent indifférentes au monde extérieur peuvent donc, de manière paradoxale, y être extrêmement sensibles: la lumière, le contact physique ou certaines odeurs peuvent déclencher des réactions de rejet très fortes.

L'autisme et les autres TSA s'accompagnent souvent de troubles du sommeil, de problèmes psychiatriques (dépression, anxiété), de troubles du développement (trouble de l'apprentissage ou de l'attention/hyperactivité). Près d'un autiste sur cinq souffre également d'épilepsie. **(Anonyme, 2018)**

2. b. Autre Signe :

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, certain n'exprimeront jamais leur souffrance. (**Mouridsen et al, 2008**)

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

2. c. Les premiers signes, avant 3 ans :

Les premiers signes évocateurs de l'autisme se manifestent le plus souvent entre 18 et 36 mois.

L'enfant est trop calme ou au contraire trop excité. Il semble indifférent au monde sonore et aux personnes qui l'entourent. Il ne répond pas à son prénom et ne réagit pas (ou peu) aux séparations et aux retrouvailles. Il ne sourit pas (ou rarement) et reste silencieux. Il ne regarde pas dans les yeux, ne joue pas à faire "coucou", ne pointe pas du doigt et ne cherche pas à imiter les adultes. (**Anonyme, 2018**)

3. Recherche des anomalies, des troubles ou des maladies associés à l'autisme :

L'association à l'autisme d'anomalies, troubles ou maladies, est fréquente et leur découverte ne remet pas en question le diagnostic d'autisme. Ces problèmes doivent être recherchés par l'interrogatoire des parents et l'examen physique de l'enfant. Certains éléments sont importants à rechercher systématiquement au travers de l'interrogatoire des parents ou de l'examen physique de l'enfant.

- **Antécédents familiaux** : autisme/TED, retard mental, anomalies congénitales, fausses couches à répétition ou décès périnataux.

- **Antécédents personnels de l'enfant** : problèmes pré- et périnataux, problème médical ou chirurgical, épisode épileptique typique ou atypique, régression/stagnation/fluctuation importante du développement sur plusieurs semaines, retard dans la chronologie du développement (autonomie, pointer, premiers mots, premières phrases, compréhension d'une consigne simple...).
- **Examen physique** : signes cutanés d'une phacomatose, anomalies morphologiques mineures, anomalies des mensurations et de leur courbe (taille, poids, périmètre crânien), anomalies à l'examen neurologique. (**Baird et al, 2003**)

4. Les différentes formes cliniques :

Il existe différentes formes d'autisme.

Selon la classification internationale des maladies (CIM 10) établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS), le diagnostic repose sur une triade de symptômes :

1. Troubles de la communication
2. Troubles des interactions sociales
3. Caractère restreint répétitif et stéréotypé des comportements

L'autisme est la forme la plus typique et la plus connue des troubles envahissants du développement (TSA). (**Anonyme, 2020**)

Il existe différents troubles dans cette catégorie : (**Anonyme, 2020**)

- **Le syndrome d'Asperger** : les enfants atteints du syndrome d'Asperger ont une intelligence normale ou supérieure à la normale mais présentent des troubles des interactions sociales, des comportements stéréotypés mais pas de retard de langage.
- **Le syndrome de Rett** : les enfants (généralement des filles) ont un développement normal jusqu'à six mois puis on observe une régression et l'apparition de symptômes autistiques.
- **Les troubles desintégratifs de l'enfance** : le développement des enfants est normal jusqu'à 2 ans puis les symptômes autistiques apparaissent.

La littérature scientifique emploie également le terme de Troubles du spectre autistique (le TSA font partie des TED) : ce terme est un nouveau concept dans la terminologie scientifique pour désigner la variété des profils cliniques chez les personnes atteintes d'autisme ou de Troubles Envahissant du Développement (TED). Chaque personne autiste présente des symptômes qui varient en sévérité et en fonction de l'âge et appartiennent à ce groupe.

5. Étiologie :

Bien que l'on reconnaisse aujourd'hui l'importance des facteurs génétiques dans la survenue de l'autisme, la nature des variations génétiques impliquées n'est pas encore connue. Il est actuellement raisonnable de considérer l'autisme comme étant un désordre neurodéveloppemental d'origine biologique impliquant un grand nombre de facteurs génétiques, dont on ignore cependant à ce jour le mode de transmission. Quelques données démontrent hors de tout doute l'existence d'une composante génétique, soit notamment :

- le risque que la fratrie présente un TSA se situant entre 5 % et 10 % (allant même jusqu'à près de 19 % pour certaines formes, selon une étude récente) comparativement à environ 1 % dans la population générale;
- la concordance pour les TSA étant de 60 % à 90 % chez les jumeaux homozygotes comparativement à 5 % à 10 % chez les jumeaux dizygotes.

Par ailleurs, des facteurs environnementaux pourraient contribuer à la variabilité des manifestations des TSA et à la complexité possible des modes de transmission. Toutefois, il n'y a aucune confirmation scientifique soutenant les hypothèses voulant que des facteurs tels que les vaccins, les métaux lourds, l'intolérance au gluten et à la caséine puissent être liés aux TSA. (**Anonyme, 2003**)

6. Signes cliniques au niveau du tractus digestif :

Les enfants atteints de troubles du spectre autistique ont tendance à souffrir de problèmes gastro-intestinaux graves (**Parracho, 2005**).

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 (**Anonyme, 2014**)

6.1. 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 (**Pequegnat et al, 2013**). Elle se définit par la présence de selles liquides et fréquentes qui s'accompagne d'un besoin impérieux d'aller à la selle. 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 » (**Anonyme, 2014**).

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. (**Jyonouchi et al, 2011**)

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. (**Buie et al, 2010**)

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.

L'évaluation de la douleur abdominale chez un enfant ayant de faibles facultés de

communication est un défi (Nikolov et al, 2009).

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 (Johnson et al, 2007).

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.

6.2. 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.

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 (Anonyme, 2008).

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 (Horvath et al, 2002).

Partie Pratique

Matériels & Méthodes :**1. Lieu d'étude**

Notre étude a été menée au laboratoire de microbiologie appliquée de l'université DJILALLI LIABES. Les prélèvements ont été effectués au niveau de la clinique de centre psychologique pédagogique pour les enfants handicapés mentaux, Oued Rhiou1. À Oued Rhiou wilaya de Relizane.

Le but de notre travail dans un premier temps de mieux connaître certains enfants autiste par un questionnaire qu'on a établi au niveau de centre psychologique pédagogique pour les enfants handicapés mentaux, Oued Rhiou1. À Oued Rhiou wilaya de Relizane, après connaître les caractéristiques microbiologique de flore intestinale de ces même enfants autiste.

2. Matériels :

- Des milieux sélectif : TCCA, Mac Conkey, BD Bifidobacterium Agar, MRS, M17.
- des boîtes Pétri.
- Eau distillé.
- Des spatules.
- Des écouvillons.
- Anse de platine.
- Des tubes à essai.
- Un balance.
- Des étuves.
- Une jarre.

3. Prélèvements :

Les prélèvements ont été réalisés sur des enfants autistes dont la moyenne d'âge est de 5 à 10 ans.

Les selles des enfants sont prélevées dans des boîtes stériles pour éviter tout type de contamination microbiennes.

4. Méthode d'analyse :

4. a. La recherche de bactérie *Clostridium difficile* :

C. difficile est recherché à partir des selles liquides. La recherche des toxines doit être effectuée à partir de selles ou de liquides intestinaux.

Par un écouvillon prélever un peu de la matière fécale d'enfant et ensemer sur le milieu sélectif TCCA.

Fait l'incubation en anaérobiose stricte (sachet individuel, jarre).

Les subcultures peuvent être effectuées sur gélose au sang ou milieu de Wilkins-Chalgren. Après 48 h d'incubation en anaérobiose à 37°C.

Les colonies présentant un aspect de verre fritté à la loupe binoculaire, odeur caractéristique de crottin de cheval (libération de crésol).

4. b. La recherche de bactérie *Escherichia coli* :

Par une spatule prélever 1g des échantillons des selles et mettre dans un tube contient 9ml d'eau distillé et homogénéiser bien le tube.

Ensemencer les échantillons sur le milieu sélectif Mac Conkey et incuber les boîtes Pétri à 37°C/24 h.

On répète les mêmes étapes jusqu'à l'obtention des colonies bien isolés.

Après l'incubation on observe :

- colonies rouges : lactose +
- colonies jaunes ou incolores : lactose -

Après, on fait le comptage des colonies dans les boîtes, et fait la comparaison de nombre des colonies par leur nombre pour une personne saine.

4. c. La recherche de bactérie *Bifidobacterium* spp:

Par une spatule prélever 1g des échantillons des selles et mettre dans un tube contenant 9ml d'eau distillé et homogénéiser bien le tube.

Ensemencer les échantillons sur le milieu sélectif BD Bifidobacterium Agar et incuber en anaérobie à une température de 35 à 37 °C pendant 2 à 3 jours.

Après l'incubation on observe des colonies blanc crème, odeur acide.

Après l'identification des *Bifidobacterium* spp on fait le comptage des colonies.

Faire la comparaison de nombre des colonies par leur nombre pour une personne saine.

4. d. La recherche de bactérie *Lactobacillus acidophilus* :

Par une spatule prélever 1g des échantillons des selles et mettre dans un tube contenant 9ml d'eau distillé et homogénéiser bien le tube.

Ensemencer les échantillons sur le milieu sélectif MRS et incuber à 30°C / 72h (sous atmosphère CO₂ à 5%).

On répète les mêmes étapes jusqu'à l'obtention des colonies bien isolées.

On observe des colonies blanches de taille uniforme.

4. e. la recherche de bactérie *Lactococcus lactis* :

Par une spatule prélever 1g des échantillons des selles et mettre dans un tube contenant 9ml d'eau distillé et homogénéiser bien le tube.

Ensemencer les échantillons sur la gélose M17 et incuber à 30°C/18h.

Après incubation on observe des colonies blanches

Si on n'obtient pas des colonies bien isolées on refait l'ensemencement, puis fait le comptage des colonies.

5. Partie Questionnaire :

Pour mieux étudier la relation entre la flore intestinale et l'autisme

Je fais un petit questionnaire (vous trouvez aux annexes) au niveau de centre psychologique pédagogique pour les enfants handicapés mentaux, Oued Rhiou1. À Oued Rhiou wilaya de Relizane. Sur 10 enfants souffrent des troubles autistiques.

Ce questionnaire va confirmer ou nier les informations que j'ai mentionnées dans la partie bibliographie

6. Résultats de Questionnaire :

a. le sexe le plus touchés :

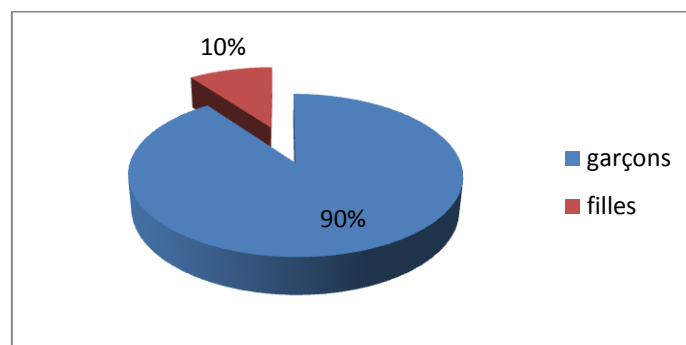


Figure 08 : Schéma Représente le sexe le plus touché par les troubles autistiques chez les 10 enfants autistes.

La figure 08 montrent que les garçons sont les plus touchés par les troubles autistiques que les filles, ce résultat est similaire aux résultats de plusieurs chercheurs comme Simon Baron-Cohen et Fiona J. Scott, qui ont déjà confirmé ça.

b. les troubles sévères :

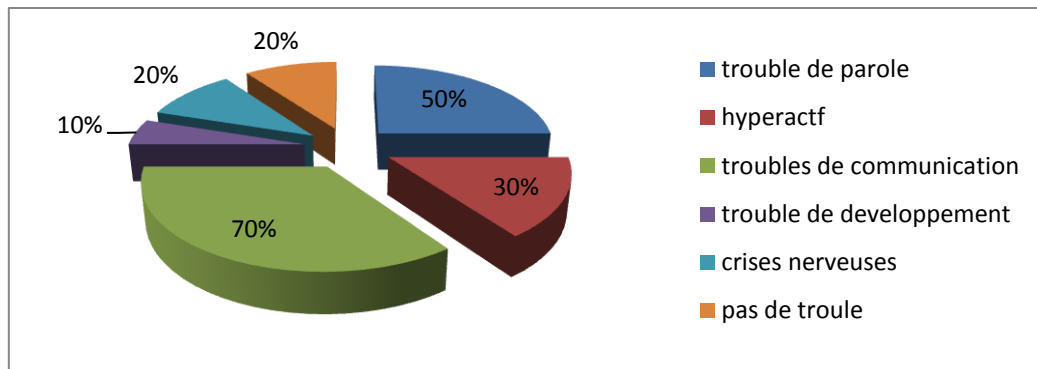


Figure 09 : Schéma représente les troubles sévères chez les 10 enfants autistes.

La figure 09 montre que la majorité des enfants autistes souffrent de troubles de parole (50%) et de communications (70%), Ils sont hyperactif (30%) veut dire que ses signes sont les premiers signes remarqués chez l'enfant autiste.

c. Type de naissance :

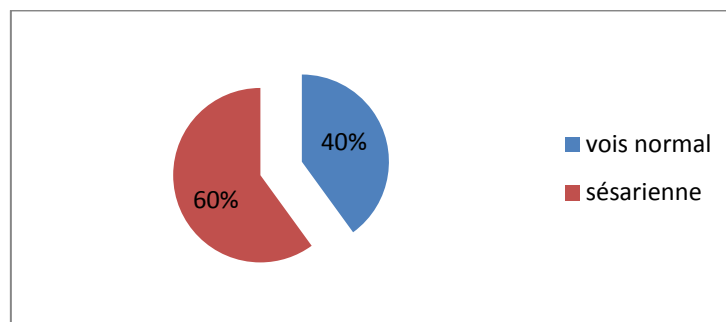


Figure 10 : Schéma représente le type de naissance chez les 10 enfants autistes.

La figure 10 montre que la majorité des enfants autistes sont nés par césarienne en effet nous supposant que le type de naissance pourrait avoir un impact sur le développement du syndrome autiste puisque les enfants qui sont nés par vois normale sont en contact de la flore vaginales de mère et cette flore est constituée d'un très grand nombre de microorganismes bénéfiques qui constitue le flore intestinale de l'enfant par la suite.

d. Type d'allaitement :

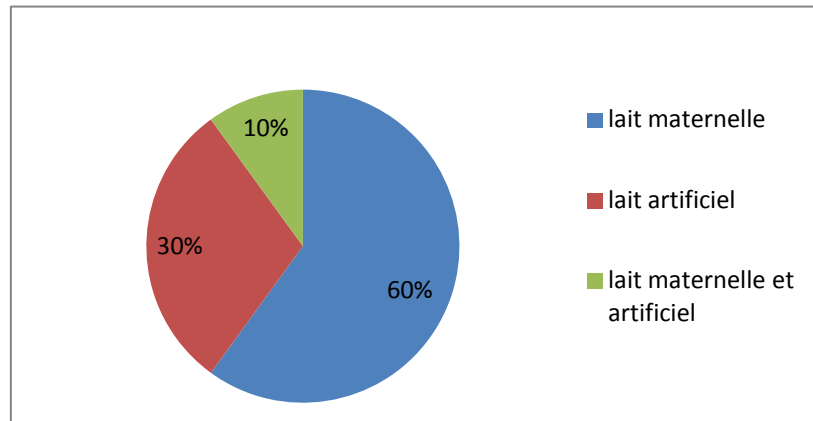


Figure 11 : Schéma représente le type d'allaitement chez les 10 enfants autistes.

e. la durée d'allaitement naturelle :

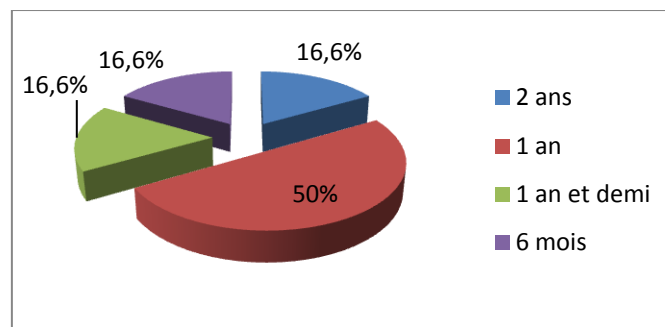


Figure 12 : Schéma représente la durée d'allaitement naturelle chez les 10 enfants autistes.

f. l'âge d'ablactation :

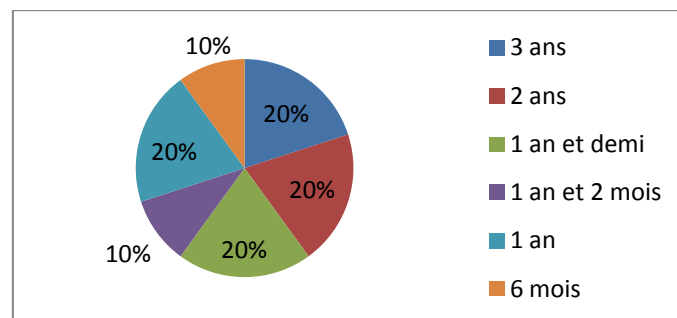


Figure 13 : Schéma représente l'âge d'ablactation chez les 10 enfants autistes.

Les figures 10,11 et 12 montrent que la plupart des enfants autistes sont nourris en lait artificiel ou nourris par lait maternelle pour une courte durée. Les enfants qui ne sont pas nourri au lait maternelle souffrent d'un manque d'une hormone dite «L'ocytocine» cet hormone secrète au sang pendant l'accouchement et l'allaitement, elle agit au niveau cérébral pour stimuler la reconnaissance des émotions et l'apprentissage des compétences sociales de l'enfant.

g. Type d'alimentation :

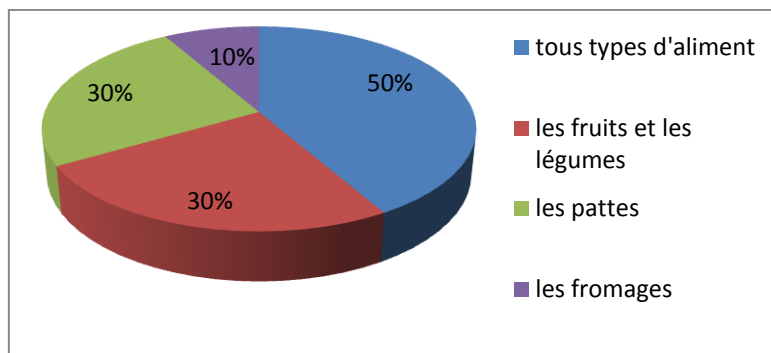


Figure 14 : Schéma représente le type d'alimentation chez les 10 enfants autistes.

h. Troubles digestifs :

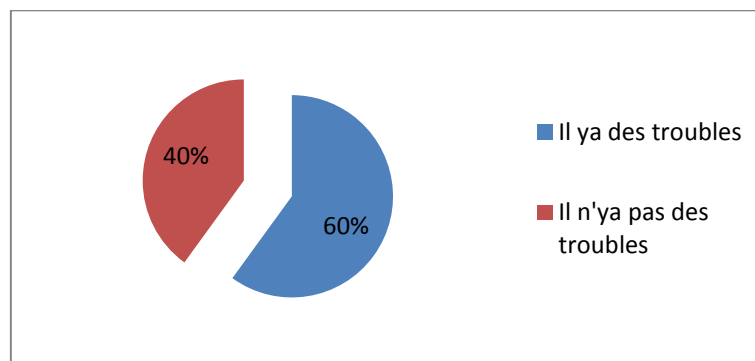


Figure 15 : Schéma représente les troubles digestifs chez les 10 enfants autistes.

i. Types des troubles digestifs :

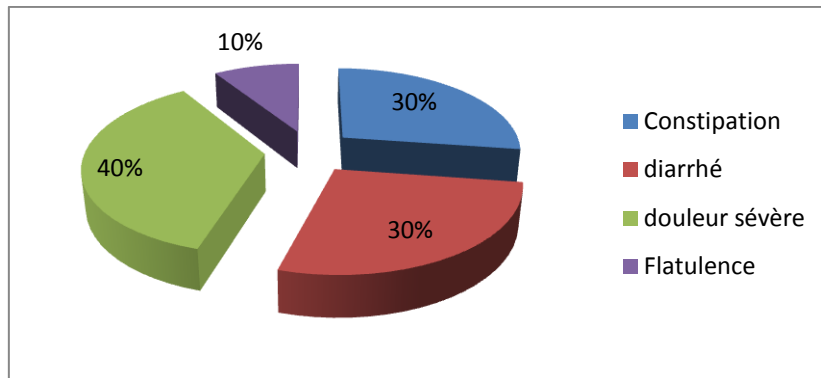


Figure 16 : Schéma représente types des troubles digestifs chez les 10 enfants autistes.

Les figures 14, 15 et 16 montrent que la majorité des enfants autistes mangent tous types d'aliments ce qui explique que la plupart des enfants souffrent de douleurs sévère au niveau de tube digestive, constipation, diarrhée...etc. au contraire l'enfant autiste doit prendre des repas selon un régime alimentaire spécialement établi par un médecin.

j. les antécédents des parents :

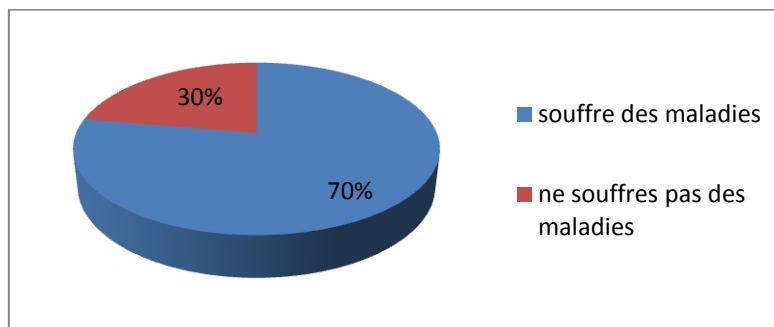


Figure 17 : Schéma représente les antécédents des parents chez les 10 enfants autistes.

k. L'âge de mère pendant la grossesse :

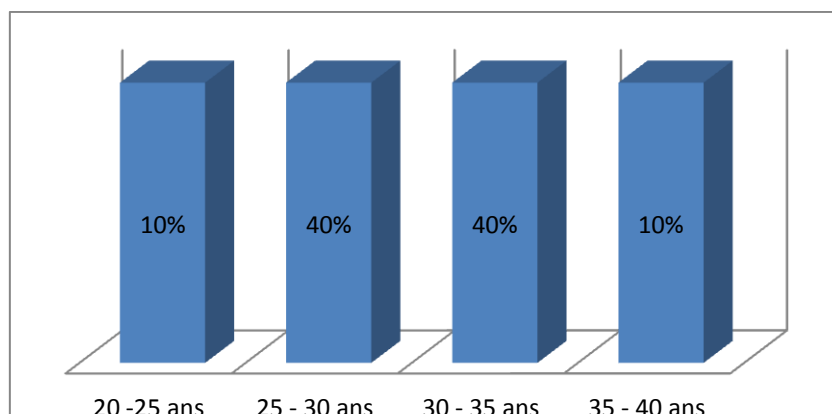


Figure 18 : Schéma représente l'âge de mère chez les 10 enfants autistes.

Les figures 17 et 18 montrent que l'âge de mère pendant la grossesse et les antécédents des parents ce sont des causes importantes dans la naissance d'un enfant autiste, parce que l'autisme est une maladie multifactorielle.

l. les troubles pendant la grossesse :

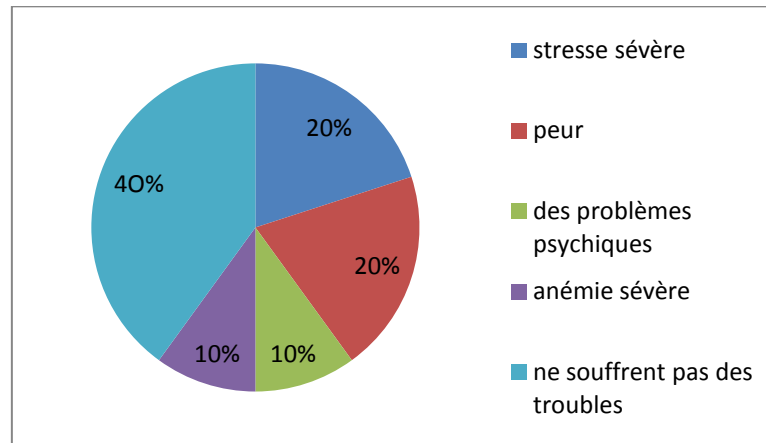


Figure 19 : Schéma représente les troubles pendant la grossesse chez les mères des 10 enfants autistes.

La figure 19 montre que l'état psychique de mère pendant la grossesse est très important pour la naissance d'enfant en bonne santé (éviter le stress, peur, ...etc).

m. Prendre des médicaments pendant la grossesse :

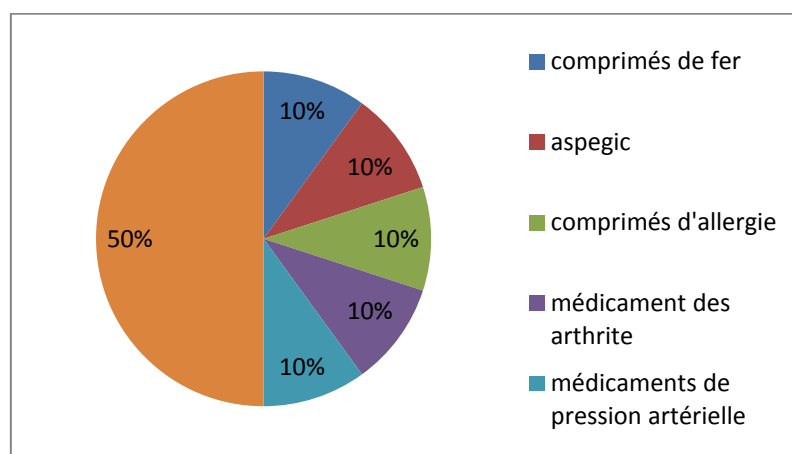


Figure 20 : Schéma représente les pourcentages des mères des enfants autistes qui prennent des médicaments pendant la grossesse.

La figure 20 montre que pour la naissance d'un enfant en bonne santé éviter de prendre des médicaments pendant la grossesse.

n. L'âge de début des signes :

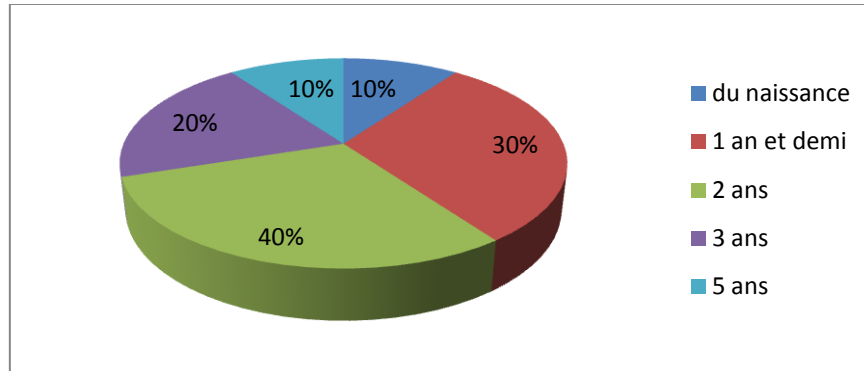


Figure 21 : Schéma représente l'âge de début des signes chez les 10 enfants autistes.

Figure 21 montre que Les premiers signes d'autismes sont remarqués chez l'enfant généralement à partir de l'âge 1 an et demi jusqu'aux 3 ans.

o. Types de traitement :

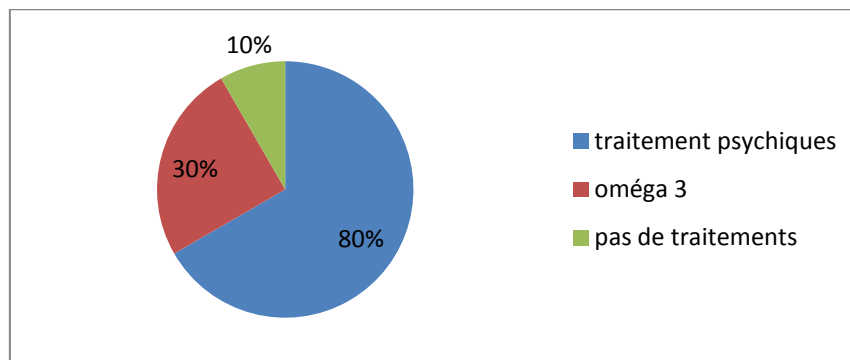


Figure 22 : Schéma représente les types des traitements utilisés chez les 10 enfants autistes.

La figure 22 montre que pour le type thérapeutique c'est généralement un traitement comportementale et certain sont utilisé un traitement par l'Oméga 3, ces types de traitement ne sont pas suffisants pour améliorer l'état de l'enfant. et les résultats de notre questionnaire confirme ça.

Certains enfants ne suivent aucuns types thérapeutiques (un pourcentage de 50% d'enfants).

p. Types d'aliment conseillé :

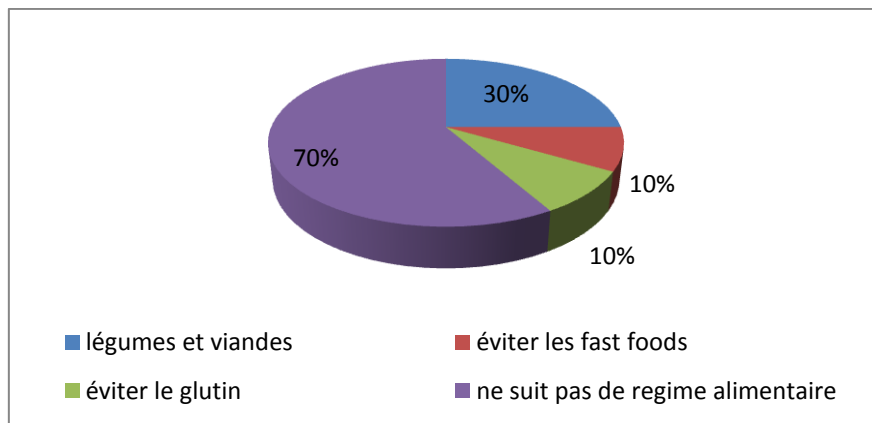


Figure 23 : Schéma représente les types des aliments conseillé pour les 10 enfants autistes.

La figure 23 montre que pour le régime alimentaire, la plupart des médecins conseillent de suivre un régime alimentaire riche en légume et viande et éviter les aliments contenant le gluten et les fast foods.

La majorité des enfants ne suivent pas un régime et mangent tous types des aliments, parce que les parents des enfants ne connaissent pas le lien entre les troubles autistiques et type d'alimentation ou bien l'axe entre la maladie et la flore intestinale, et les études dans ce domaine restent insuffisantes.

Conclusion

Les études sur le microbiote intestinale sont considérablement développées ces dernières années. Cet élément de notre organisme, avec lequel il vit en symbiose, apparaît de plus en plus essentiel.

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.

Les troubles autistiques sont liés par l'équilibre de flore intestinal, les enfants autistes généralement souffrent des troubles digestifs sévères : des diarrhées, constipation, douleurs sévères au niveau de tractus digestif lorsqu'ils prennent leur repas.

Ces troubles digestifs signifient que les enfants autistes ont des déséquilibres au niveau de leur flore intestinal c'est pour ça que les médecins conseillent de suivre des régimes alimentaires riches en légumes, fruits et viandes et éviter le gluten dans leur alimentation.

Nous concluons pour dire que l'alimentation est le premier facteur à prendre en compte pour garantir la bonne santé des individus. La quantité de probiotiques, acides aminés, fibres et antioxydants que nous ingérons et qui sont nécessaires à nos fonctions organiques dépend du type de régime alimentaire que nous avons. S'assurer une bonne alimentation tout au long de la vie et plus particulièrement aux âges extrêmes (petite enfance et vieillissement) constitue un facteur essentiel pour garantir la bonne santé des individus sur le plan physique comme sur le plan psychique.

Liste de références bibliographie :

- Amar, Serino, Lange, Chabo, Iacovoni, Mondot, et *al*, 2011. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia*.; 54:p.3055-3061.

- Angelakis, Armougom, Million, Raoult , 2012. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*; 7: p.91-109.

- Anonyme, 1999, Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology », [Am J Gastroenterol](#), vol. 94, n° 6, p. 1434–42

- Anonyme, 2003, «Diagnostique & caractéristiques autisme» consulté le 20 Juillet 2020.

<http://agir-vivre-autisme.org>

-Anonyme, 2003, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e éd., texte révisé, Paris : Masson, 1065 : p.2-294-00663-1.

- Anonyme, 2003, BD Bifidobacterium Agar, Modified, Becton Dickinson France, 01:p. 2 – 3.

- Anonyme, 2008. « Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. » Consulté le 18 Juillet 2020. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>.

- Anonyme, 2008. Publié par. « Biologie de l'autisme: Test de perméabilité intestinale ». Consulté le 02 septembre 2020.

<http://biologieautisme.blogspot.fr/2008/05/test-de-permabilit-intestinale.html>.

-Anonyme, 2010. Régulation physiologique du comportement alimentaire, Université Médicale Virtuelle Francophone.

- Anonyme, 2014. « The Case For Autistic Enterocolitis - Dr-Arthur-Krigsman.pdf ». Consulté le 01 septembre 2020.

<http://autisme-montreal.com/wp-content/uploads/2014/09/Dr-Arthur-Krigsman.pdf>.

-Anonyme, 2018, «Autisme» consulté le 25 Juillet 2020.

<http://inserm.fr/lasciencepourlasanté>

-Anonyme, « The Case For Autistic Enterocolitis - Dr-Arthur-Krigsman.pdf ». Consulté le 02 septembre 2020.

<http://autisme-montreal.com/wp-content/uploads/2014/09/Dr-Arthur-Krigsman.pdf>.

-Anonyme, autisme : Quelles classifications ?consulté le 20 aout 2020.

<http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/autisme/quellesclassifications>

-Anonyme, gélose mac conkey, journal sur web, consulté le 20/09/2020.

<http://microbiologiemedicale.fr/gelose-mac-conkey/>

-Anonyme, « Autisme, Fédération Française Sésame Autisme. » Consulté le 15 juillet 2020.

<http://www.sesame-autisme.com/autisme.html>.

- Baird et al ; 2003, Dépistage et diagnostic de l'autisme. Recommandations sur le dépistage et le diagnostic de l'autisme, Fédération française de psychiatrie.

- Belmahi et Fliti, 2017. effets antimicrobiens de l'extrait hydrométhanolique de *Thymus vulgaris* (Thym) récolté dans la région de SETIF sur la croissance des germes spécifiques du yaourt : *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*. Mémoire de master 2 : biologie. Université de Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem faculté des sciences de la nature et de la vie, p.94.

- Bernalier-Donadille, Principales fonctions métaboliques de la flore intestinale de l'Homme Bernalier.pdf. » Consulté le 17 septembre 2020.

http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/flore_souris/Bernalier.pdf.

- Buie et al, 2010. « Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals with ASDs: A Consensus Report. » *Pediatrics* 125, no Supplement 1: S1-18.

- Buie, 2015, « Potential Etiologic Factors of Microbiome Disruption in Autism », *Clin. Ther.*, vol. 37, n° 5, p. 976–83.

- CDU-HGE, 2014. Les fondamentaux de la pathologie digestive, chapitre 13, microbiote et immunité intestinale. Elsevier Masson.

- Chen, D'Souza et Hong, 2013. « The role of gut microbiota in the gut–brain axis: current challenges and perspectives », *Protein & Cell*, vol. 4, n° 6: p. 403–14.

- Cherbuy, 2013. Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. INRA, innovations agronomiques.

- Chos, 2006. Les échos de la micronutrition, numéro 44, Microbiote intestinal, la santé du futur... I.E.D.M – Institut Européen de Diététique et Micronutrition.

- Christl, Murgatroyd, Gibson, Cummings, 1992. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*; 102:p.1269–77.

- Crayan, Dinan, 2012. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour, *Nat Rev Neurisci*; 13(10):p.701-12.

- Dethlifsén, Eckburg, Bik, Relman; « Assembly of human intestinal microbiota » *Trends ecol evol.* 21:p.517-523.

- Devaraj, Hemarajata, Versalovic, 2013. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin. Chem*; 59: p.617-628.
- Dinan et Cryan, 2015. « The impact of gut microbiota on brain and behavior: implications for psychiatry », *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 18, n° 6: p. 552–558.
- Fonty, Chaucheyras-Durand, 2008. Niches écologiques potentielles des principales espèces microbiennes. *Les écosystèmes digestifs*, Lavoisier, p. 157-193. Paris, France.
- Fonty, Chaucheyras-Durand, 2008. Les communautés microbiennes du tube digestif des mammifères: diversité et structure. *Les écosystèmes digestifs*, Lavoisier, p.71-118.Paris, France.
- Fonty, Chaucheyras-Durand, 2008. Ecologie microbienne digestive et écologie générale, taxonomie et systèmes de classification des procaryotes, notion d'espèce. *Les écosystèmes digestifs*, Lavoisier, p. 157-193. Paris, France.
- François, Marie-Cécile, Christian, Édouard, Roland, 2007, *Bactériologie médicale Techniques usuelles*. Elsevier Masson.62 :p.556-557.
- Gailhard et Balard, 2015. *La nutrition cellulaire active*. Laboratoire Nutergia.
- Goulet, 2009.la flore intestinal: un monde vivant à préserver, *Journal de pédiatrie et de puériculture*.22: p 102-106
- Horvath et Perman, 2002. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep* ; 4(3): p.251–25.
- Jaglin,2013. Axe intestine-cerveau: effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. PhD Thesis, Paris-Sud University.
- Johnson et Myers, 2007. American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities.Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*.120(5): p.1183–1215.
- Jyonouchi, Harumi, Lee Geng, Deanna. Streck, et Gokce, 2011 . 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, no 1-2: p.73-80.
- Kumar, Rinwa, et Sharma, 2012. « Irritable Bowel Syndrome: A Review », *J Phys Pharm Adv*, vol. 2, n° 2, p. 97–108.
- Landman et Quevrain, 2016, *Le microbiote intestinal :description,role et implications* , la revue de médecine interne Elsevier Masson France,37 :p.418-423.

- Le Chatellier, Nielsen, Qin, Prifti, Hildebrand, Falony, et al, 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*.500: p.541-546.
- Lichtenstein, 1990. Intestinal cholesterol metabolism. *Ann Med*; 22: p.49–52.
- Macpherson et Harris, 2004. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 4: p.478-485.
- Male, 2004. *Immunology, an illustrated outline*, 4th edition. Elsevier Science limited.
- Manimozhiyan, Raes, Pelletier, Le Paslier, Yamada, Mende, Fernandes, et al, 2011. « Enterotypes of the human gut microbiome ». *Nature* 473, no. 7346: p.174-180.
- Mayer, Knight, Mazmanian et al, 2014. « Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience », *J Neurosci*, vol. 34, n° 46: p. 15490–15496.
- Mazmanian, Liu, Tzianabos, Kasper, 2007. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 122: p.107-118.
- Mouridsen et al, 2008, Psychiatric disorders in individuals diagnosed with infantile autism as children: a case control study. *J Psychiatr Pract.*14: p.5-12.
- Mowat, 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* 3: p.331-341.
- Nikolov, Roumen, Karen,Bearss, Jelle, Craig, Maria, Michael, Aman, James, McCracken et al, 2009. « Gastrointestinal Symptoms in a Sample of Children with Pervasive Developmental Disorders. » *Journal of Autism and Developmental Disorders* 39, no 3: p.405-13.
- Palombi, Université de Grenoble; Consulté le 23 Aout 2020.
<http://campusdanatomie.org>
- Parracho,2005. « Differences between the Gut Microflora of Children with Autistic Spectrum Disorders and that of Healthy Children. » *Journal of Medical Microbiology* 54, no 10: p.987-91.
- Pequegnat et al, 2013. « A vaccine and diagnostic target for *Clostridium bolteae*, an autism-associated bacterium ». *Vaccine* 31, no 26: p.2787-90.
- Pryde, Duncan, Hold, Stewart, Flint, 2002 . The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett.*217:p.133–9.
- Ridlon, Kang, Hylemon, 2006. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.*47: p.241–59.
- Sarkar, Lehto, Harty et Dinan, 2016. « Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals », *Trends in Neurosciences*, vol. 39, n° 11: p. 763–781.
- Saxena et Sharma ,2016. *Medical and Health Genomics*, Elsevier Science, 358 p.

- Schneiderhan, 2016. Master-Hunter et Locke, « Targeting gut flora to treat and prevent disease », *J Fam Pract*, vol. 65, n° 1: p. 34–8.
- Sghir et *al*, 2000. Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl Environ Microbiol*. 66(5): p. 2263-6.
- Smith, Howitt, Panikov, Michaud, Gallini, Bohlooly, et *al*, 2013. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*.341: p.569–73.
- Sudo, Chida et Aiba, 2004. « Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice », *J Physiol*, vol. 558 (Pt 1): p. 263–275.
- Walsh, Gleeson, Pyne et *al*, 2011; Position statement. part two: Maintaining immune health, *Exerc Immunol Rev*.17:p.64-103.
- Walter, Jens, et Ruth Ley, 2011. « The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes ». *Annual Review of Microbiology* 65: p.411-429.

Annexes

Questionnaire sur les enfants autistes

Sexe :

Age :

Trouble sévère :

Type de naissance :

Type d'allaitement :

Si naturel jusqu'à quel âge :

L'âge d'ablactation :

Type d'alimentation :

Trouble digestif :

Type de trouble digestif :

Les antécédents des parents :

La grossesse : l'âge de mère pendant la grossesse :

La mère souffre des troubles pendant la grossesse :

Prendre des médicaments pendant la grossesse :

A partir de quel âge les troubles commencent :

Type thérapeutique utilisé :

Type d'allaitement conseillé pour ces enfants :

Autres informations :

Annexe 01 : préparation de milieu TCCA : (françois et *al*, 2007)

- Gélose colombia
- Sang de cheval 5%
- Taurocholate 0,1%
- Cyclosérine 250 mg/l
- Céfoxitine 10 mg/l

Annexe 02 : préparation de milieu Mac Conkey :(anonyme, 2020)

- Peptone 20g
- Sels biliaires n°3 1g
- Cristal violet 0,001g
- Lactose 10g
- Rouge neutre 0,05g
- Chlorure de sodium 5g
- Agar 15g
- pH 7,1
- Eau distillée qsp1L

Annexe 03 : préparation de milieu BD Bifidobacterium Agar : (Anonyme, 2003)

- Base d'agar colombia 42,5g
- Glucose 2,5g
- Lactulose 2,5g
- Hydrochlorure de cysteine 0,5g
- Riboflavine 0,01g
- Acide propionique 5ml
- pH 5,5± 0,2

Annexe 04 : Préparation de milieu M.R.S : (Belmahi et Fliti, 2017)

- Extrait de viande 10g
- Extrait de levure 05g
- Acétate de sodium 05g inhibiteur
- Phosphate bi potassique 02g
- Citrate de magnésium 0.25g
- Sulfate de manganèse 0.05g
- Glucose 20g
- Tween 80 01 ml : agent sélectif
- Eau distillée 1000 ml
- pH 05

Annexe O5 : préparation de milieu M17 : (Belmahi et Fliti, 2017)

- Extrait de viande 05g
- tryptone 2,5g
- Peptone papainique de soja 2,5g
- Peptone pepsique de viande 05g
- Peptone de caséine 10g
- Acide ascorbique 0,5g
- Lactose 05g
- Glycérophosphate de sodium 19g
- mgso4 0,25g
- Agar-agar 15g
- Eau distillée 1000 ml
- pH 7,1