



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Troubles neurodéveloppementaux et microbiote. Quelles sont les connaissances actuelles? Quel est le niveau de preuve d'une dysbiose dans les troubles neurodéveloppementaux? Quelles informations peut-on apporter aux familles en attente de traitement pour leurs enfants ?

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 29 Octobre 2018

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

SEVIL Marine

Née le 06 Décembre 1989 à Lyon III

Sous la direction du Docteur GEOFFRAY Marie-Maude

SEVIL Marine: Troubles neurodéveloppementaux et microbiote : Quelles sont les connaissances actuelles? Quel est le niveau de preuve d'une dysbiose dans les troubles neurodéveloppementaux ? Quelles informations peut-on apporter aux familles en attente de traitement pour leurs enfants ?

RESUME:

Introduction. Certaines études ont suggéré que le microbiote pourrait jouer un rôle clé dans les troubles neurodéveloppementaux. Plus de 500 articles sont parus sur le sujet en 5 ans mais il n'existe pas de revue systématique sur les données actuelles humaine. Notre objectif est de réaliser une revue systématique de la littérature à la recherche de preuves soutenant l'existence d'une altération (qualitative ou quantitative) du microbiote chez des patients de moins de 30 ans souffrant de troubles neurodéveloppementaux

Matériel et méthode. Les recherches ont été effectuées dans 3 bases de données : MEDLINE, Scopus et PsycINFO. Nous avons retenu uniquement les études originales en Français ou en anglais, qui incluaient au moins 10 patients de moins de 30 ans ayant reçu un diagnostic de TND. La dysbiose était définie comme un changement dans la composition quantitative et/ou qualitative du microbiote.

Résultats Notre recherche a trouvé 507 études qui ont été importées sur " www.covidence.com". Le double screening a retenu 30 articles correspondant à nos critères. Sur les 30 études incluses, 27 trouvent des différences significatives entre le microbiote des patients ayant un TND et celui des témoins mais les résultats sont discordants. Il n'est pas possible de compiler les données pour une méta-analyse car les méthodes utilisées ne sont pas standardisées et diffèrent grandement d'une étude à l'autre. Les 30 études prises individuellement ayant un faible niveau de preuve, il n'est pas possible de conclure sur l'existence d'une dysbiose dans les TND.

Discussion. Si les publications sur le sujet se multiplient, il s'agit pour l'instant principalement de revues ou d'études pilotes présentant une faible validité interne et des méthodes non standardisées. Il n'y a pour l'instant pas de faits solides soutenant l'existence d'une dysbiose chez les patients ayant un TND.

MOTS CLES : Dysbiose, microbiote, troubles neurodéveloppementaux, trouble du spectre autistique, Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

JURY

Président : Monsieur Professeur GEORGIEFF
Membres : Monsieur le Professeur D'AMATO
Monsieur le Professeur FOURNERET
Madame le Docteur GEOFFRAY (directrice)

DATE DE SOUTENANCE: 29 Octobre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR: Marine SEVIL, 55 rue Pierre Delore, 69008 LYON

marinesevil@gmail.com

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2017/2018

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
André-Fouet	Xavier	Cardiologie

Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Bacchetta	Justine	Pédiatrie
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Crouzet	Sébastien	Urologie
Cucherat	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Ducray	François	Neurologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Levrero	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Poulet	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ;

		médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliat	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Cordier	Jean-François	
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive

Mauguière	François	Neurologie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Charrière	Sybil	Nutrition
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Roman	Sabine	Physiologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Bouchiat Sarabi	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Cour	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
Coutant	Frédéric	Immunologie
Curie	Aurore	Pédiatrie

Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Josset	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Menotti	Jean	Parasitologie et mycologie
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe
De Fréminville	Humbert

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au président du jury

Monsieur le Professeur Nicolas GEORGIEFF

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'être le président de mon jury de thèse. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Thierry D'AMATO

Je suis très heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements tout au long de mes études. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance et mon respect.

Monsieur le professeur Pierre FOURNERET

Je suis très honorée de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Merci également de ce que vous m'avez apporté lors de mon semestre dans votre service. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A ma directrice de Thèse

Madame le Dr Marie-Maude GEOFFRAY

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'avoir supervisé mon travail. Je vous suis reconnaissante de votre investissement et de vos encouragements. Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère estime

Aux co-auteurs de l'article

Madame le Professeur Geneviève HERY-ARNAUD

Merci d'avoir accepté d'entrer dans l'aventure de cet article. Merci pour vos conseils et pour vos corrections concernant les données de microbiologie.

Madame Lucie JUREK

Merci de votre engagement et de votre investissement dans ce travail. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et ma gratitude pour cette aide précieuse.

Je dédie ce travail de thèse à **Yves et Jacqueline DESLANDES**, les premiers à avoir cru en moi et m'avoir soutenu quand je me suis lancé à l'assaut des études de médecine.

Je remercie:

Mon époux Camille

Pour ton soutien indéfectible dans mes études mais aussi dans la vie de tous les jours. Ton optimisme et ta joie de vivre illuminent ma vie!

Mes parents

Vous êtes toujours là quand j'en ai besoin. Votre soutien, et vos encouragements m'ont beaucoup aidé. Merci aussi pour vos talents de correcteurs orthographiques.

Ma famille

Vous m'avez permis d'avancer et de prendre confiance en moi. Merci pour l'amour que vous me témoignez chaque jour.

Mes amis

Merci d'être toujours là pour moi. Vous avez su m'attendre dans les moments où mes études prenaient le pas sur ma vie sociale pour mieux se retrouver après. Merci pour tous ces bons moments et ses fous-rires partagés.

Mes co-internes

Merci de m'avoir accompagnée au cours de ces années, pouvoir partager avec vous m'a permis d'évoluer et de ne pas me sentir seule face aux difficultés. Mention spéciale à la team des coloc de Bourg en Bresse.

Et enfin, merci à **tous les professionnels croisé en stage et les patients.**

C'est avec vous que j'apprends à m'améliorer un peu chaque jour et que je me lève le matin avec l'envie d'aller travailler.

Table des matières

Troubles neurodéveloppementaux et microbiote : Quelles sont les connaissances actuelles? Quelle est le niveau de preuve d'une dysbiose dans les troubles neurodéveloppementaux ? Quelles informations peut-on apporter aux familles en attente de traitement pour leurs enfants ?	1
Table des matières.....	2
Introduction.....	17
I Le microbiote.....	19
Un peu d'histoire :	19
Nouvelles techniques de séquençage	19
Métagénomique humaine intestinale:	21
Quelques chiffres.....	22
Développement du microbiote	22
Evolution du microbiote	23
Outils d'études du microbiote.....	23
1 Les Animaux Axéniques	23
2 Les Antibiotiques	24
3 Utilisation de probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et psychobiotiques.....	25
4 Transplantation de microbiotes fécaux (FMT)	25
5 Etudes transversales.....	25
II microbiote et cerveau.....	27
1 L'axe microbiote-intestin-cerveau.....	27
2 Microbiote et troubles neurodéveloppementaux.....	30
Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).....	30
Trouble du spectre autistique (TSA)	31
Autres troubles neurodéveloppementaux:	33
3 Le microbiote commence à entrer dans nos consultations	33
III Méthodologie de la revue de littérature systématique sur la dysbiose.....	34
IV Résultats de la revue de littérature systématique de la dysbiose	36
V Discussion sur les résultats.....	41
VI Conclusion	42
VIII ANNEXE	44
VII BIBLIOGRAPHIE.....	61

Introduction

Les Troubles neurodéveloppementaux (TND) recouvrent un ensemble de troubles qui apparaissent lors des premiers développements, bien souvent avant l'entrée à l'école primaire. Ils se caractérisent par des déficits d'une ou plusieurs grandes fonctions cognitives : attention et fonctions exécutives, mémoire, langage, motricité, cognition sociale et raisonnement. L'hypothèse développementale classique actuelle, est que le(s) déficit(s) est présent avant les 12 premiers mois de développement et, en cascade, empêche le développement d'autres compétences et progressivement crée un trouble persistant (1),(2). Les troubles neurodéveloppementaux recouvrent six grandes dimensions : les troubles du développement intellectuel, les troubles de la communication, le trouble du spectre de l'autisme (TSA), le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les troubles spécifiques des apprentissages et les troubles du développement moteur. Chaque grande dimension peut elle-même être déclinée en sous-dimensions et spécifiées quant à sa sévérité, ses modulateurs et le handicap qu'elle implique. Ils pourront ainsi limiter les activités personnelles, l'inclusion scolaire et professionnelle et ainsi entraîner une limitation des activités et une restriction de participation à la vie en société. (1). De plus, la plupart de ces troubles sont très souvent associés entre eux (notion de comorbidité) (3). Le trouble du spectre autistique (TSA) et le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) sont parmi les maladies neuro-développementales les plus courantes, touchant respectivement environ 1% et 5% des enfants (1).

Les TSA sont caractérisés par des déficits persistants de la communication et des interactions sociales réciproques observés dans des contextes variés, associés à des comportements répétitifs et stéréotypés qui apparaissent avant l'âge de 3 ans (1),(2). Le TDAH est caractérisé par une altération de l'attention, associé ou non à une hyperactivité et une difficulté à maîtriser ses impulsions (1),(2).

L'étiologie des troubles neurodéveloppementaux résulte très probablement d'une intrication complexe entre des facteurs génétiques et des facteurs environnements qui progressivement au cours du développement créent des atteintes structurales et fonctionnelles au niveau cérébral. (4) Les processus physiopathologiques sous tendant les troubles neurodéveloppementaux, et expliquant le lien gène-interaction restent mal connus et il est important de poursuivre les recherches concernant l'étiologie de ces troubles (5),(6),(7).

Les dernières recherches attribuent un rôle croissant et fondamental de l'assemblage précoce d'un microbiote intestinal diversifié et équilibré et son maintien ultérieur pour la santé future de l'hôte. Bien que nous ne puissions pas les voir à l'œil nu les microbes seraient essentiels à chaque aspect de la vie humaine. Les nouvelles technologies de séquençage ADN ont permis des avancées importantes sur les connaissances des bactéries qui composent notre microbiote. Le domaine émergent de la métagénomique offre une nouvelle façon d'explorer le monde microbien (8).

Le microbiote intestinal est actuellement, selon certaines recherches, considéré comme un régulateur clé d'un dialogue bidirectionnel fluide entre l'intestin et le cerveau. Certaines études ont suggéré que le microbiote et son génome (microbiome) pourraient jouer un rôle clé dans les troubles neurodéveloppementaux et neurodégénératifs, voire même dans certains troubles psychiatriques (9).

La recherche s'intéresse au lien possible entre dysbiose (modifications de la composition quantitative et/ou qualitative du microbiote) et troubles neurodéveloppementaux. Plus de 500 articles sont parus sur le sujet en 5 ans dont plus de la moitié sont des revues narratives exposant les pistes actuelles et leurs promesses. Plusieurs revues s'intéressent aussi aux effets de certains traitements qui pourraient potentiellement améliorer une dysbiose (10) mais il n'existe cependant pas de revue systématique sur les données actuelles humaine d'une dysbiose dans les TND. Il est bien évidemment possible de découvrir des traitements sans connaître la physiopathologie exacte de la pathologie et le processus thérapeutique en psychiatrie mais il reste indispensable

d'avancer sur la connaissances de la physiopathologie des TND pour aller vers des traitements de plus en plus ciblés comme cela a pu se voir en oncologie (11) .

Dans ce travail de thèse, nous synthétiserons brièvement les connaissances actuelles sur le microbiote et ses moyens d'études, nous nous intéresserons aux études qui interrogent le lien entre microbiote et cerveau et nous résumerons les études qui appuient les hypothèses en faveur d'une dysbiose dans la physiopathologie des troubles neurodéveloppementaux. Puis nous décrirons plus précisément notre démarche de revue systématique selon les critères PRISMA pour établir le niveau de preuve concernant une dysbiose dans les TND. Notre objectif est donc de réaliser une revue systématique de la littérature à la recherche de preuves soutenant l'existence d'une altération (qualitative ou quantitative) du microbiote chez des patients de moins de 30 ans souffrant de troubles neurodéveloppementaux, y compris les TSA, le TDAH, etc. Puis de chercher si un lien peut être fait entre ces altérations et la gravité des symptômes de TND.

Nous discuterons finalement comment intégrer ces faits scientifiques à notre pratique (evidence based medicine)(12),(13) et comment discuter et informer les familles de nos jeunes patients avec TND, qui, du fait de la médiatisation importante des rôles du microbiote s'interrogent sur la pertinence d'une mesure du microbiote, pour être prêts à leur répondre et à les orienter selon les meilleures pratiques.

I Le microbiote

Un peu d'histoire :

Dès l'antiquité, Aristote avait formulé l'idée d'une « contagion invisible » de certaines maladies mais il ne put en apporter la preuve. (14) Plus tard, au XVIème siècle, Von Hutten et Paracelse affirmèrent l'existence de germes vivants invisibles mais leurs idées n'eurent guère de succès. Girolamo Fracastoro (1483-1553), médecin et poète italien, écrivit un traité sur les maladies contagieuses dans lequel il attribue la syphilis et la tuberculose à des êtres vivants invisibles capables de se multiplier. C'est d'ailleurs d'un de ses poèmes qu'est tiré le nom de syphilis (14),(15). C'est avec l'invention du microscope en 1668 qu'Antoine Van Leeuwenhoek a pu faire la première observation d'une bactérie (14). Les travaux de Louis Pasteur ont ensuite révolutionné l'étude des bactéries puisqu'il démontra en 1859 le rôle des micro-organismes comme agents infectieux. Pasteur conçut également des milieux de culture, des procédés de destruction des micro-organismes comme l'autoclave et la pasteurisation (15).

Le médecin allemand Robert Koch et ses collaborateurs (incluant Mr Petri) mirent au point les techniques de culture des bactéries sur milieu solide. Robert Koch est un des pionniers de la microbiologie médicale, il a travaillé sur le choléra, la maladie du charbon (« anthrax » pour les anglo-saxons) et la tuberculose. Il démontra de façon claire qu'une bactérie pouvait être l'agent responsable d'une maladie infectieuse et il proposa une série de postulats confirmant le rôle étiologique d'un microorganisme dans une maladie. Il obtint le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1905.

Paul Ehrlich mis au point le procédé de détection des bactéries en utilisant des colorants. En 1909, il met au point un traitement contre la syphilis avant l'utilisation de la pénicilline qui révolutionnera les traitements. Hans Gram a mis au point la coloration du même nom à la fin du 19e siècle. Les microbiologistes Martinus Beijerinck et Sergei Winogradsky initièrent les premiers travaux de microbiologie de l'environnement et d'écologie microbienne en étudiant les relations entre ces microorganismes au sein de communautés microbiennes du sol et de l'eau. (15)

Jusqu'à récemment en médecine, les micro-organismes ont été considérés comme des indésirables dont il fallait se protéger. Cependant, au cours de la dernière décennie, les développements en matière de technologie de séquençage et de bio-informatique ont permis des avancées importantes dans la compréhension des écosystèmes microbiens. Cela a marqué un tournant important et a changé notre vision des microbes. Bien évidemment nous connaissons mieux le fonctionnement des microorganismes en tant que cause de maladie, mais ils sont aussi actuellement de plus en plus vus comme indispensables à notre bonne santé (9).

Nouvelles techniques de séquençage

Jusqu'à peu, seulement 15% des bactéries intestinales étant connues (génomés séquencés), l'ensemble des gènes qu'il restait à décrypter était donc immense. Le développement de nouvelles méthodes au cours des 15 dernières années permet désormais aux chercheurs de séquencer les communautés microbiennes directement à partir d'échantillons environnementaux de manière peu coûteuse et sans le besoin de cultures cellulaires. Cela a permis la caractérisation de microorganismes particulièrement difficiles ou jusqu'à présent impossibles à cultiver, et d'autres encore inconnus (16). Ces techniques émergentes offrent une nouvelle façon d'explorer le monde microbien, elles permettent aux chercheurs d'examiner les génomes de tous les microbes dans un environnement à la fois, fournissant une vue «méta» de toute la communauté microbienne et des interactions complexes qui l'entourent. Cette approche est appelée "métagénomique". A l'inverse de la génomique qui consiste à séquencer

un unique génome, la métagénomique séquence les génomes de plusieurs individus d'espèces différentes dans un milieu donné (17).

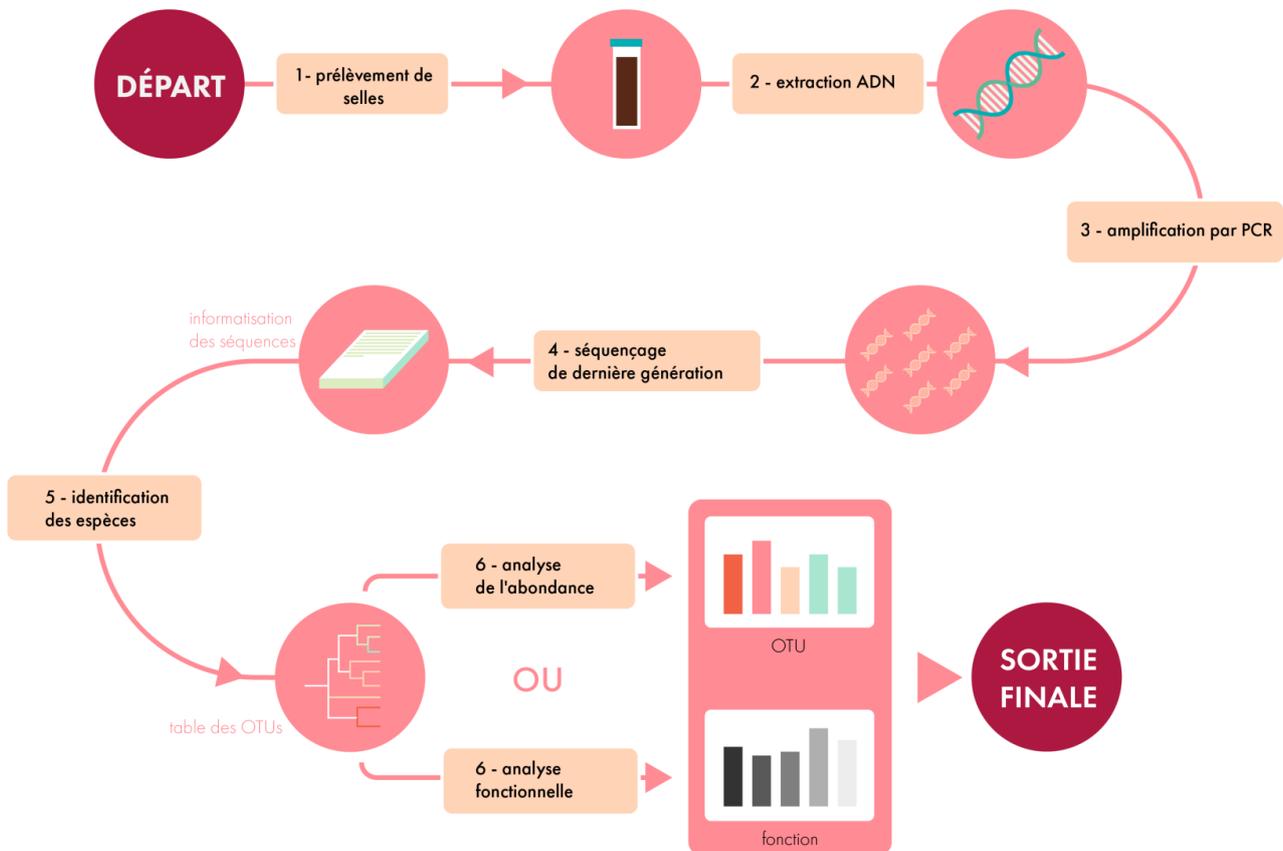


Schéma 1 : technique de la métagénomique.

À la croisée de la génétique, de l'écologie et de l'informatique, cette discipline émergente est en train de révolutionner de nombreux pans de la recherche. La première étape consiste d'abord à extraire l'ADN de l'échantillon prélevé par des traitements physiques, chimiques ou enzymatiques. Cet ADN « en vrac » est ensuite exploité de diverses manières, en premier lieu à des fins d'inventaire. En effet, certains gènes dits ubiquitaires sont présents chez tous les organismes vivants, par exemple ceux codant pour les ribosomes, mais leur séquence est propre à chaque espèce, constituant ainsi une sorte de code-barres biologique. En amplifiant puis en séquençant ces gènes ubiquitaires, les chercheurs peuvent désormais établir l'inventaire complet des espèces présentes dans l'environnement échantillonné. La métagénomique consiste aussi à séquençer la totalité de l'ADN présent. Un séquençage massif et systématique permis grâce au développement récent des techniques du "Big Data" combiné à l'utilisation de séquenceurs à très haut débit capables de séquençer plusieurs dizaines de milliards de bases nucléiques par jour. La masse de donnée obtenue après séquençage passe ensuite par des logiciels qui peuvent, après avoir identifié certaines séquences parmi d'immenses bases de données génétiques, émettre des hypothèses sur leurs rôles en fonction de similarités avec des séquences connues, déterminer les interactions entre les divers organismes identifiés.(11),(schéma 1). C'est en partie grâce à l'évolution majeure des technologies de séquençage haut débit et à la bioinformatique, que la métagénomique est aujourd'hui à notre portée (17),(18).

La métagénomique globale consiste à fragmenter tous les ADNs présents dans un échantillon en courts fragments et les séquencer à l'aide d'un séquenceur haut débit. D'où le nom de "Shotgun sequencing". Les séquences (ou "reads") obtenues sont réassemblées bioinformatiquement afin de reconstruire les génomes bactériens d'origine (17),(figure1).

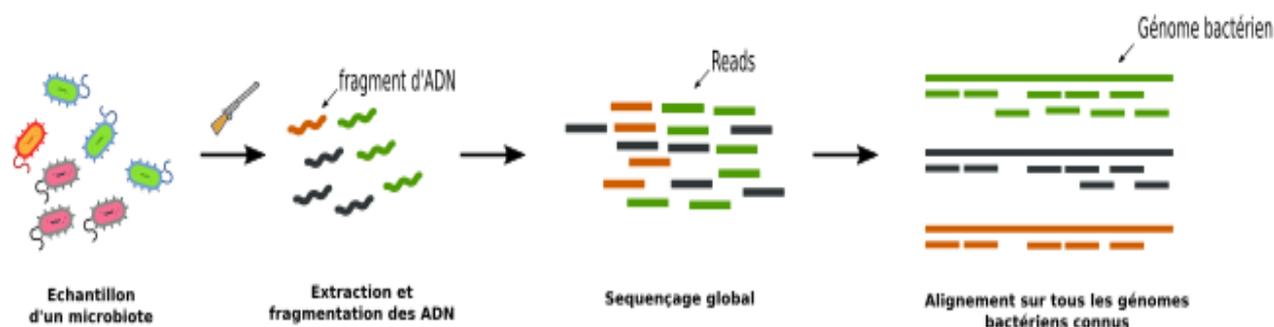


Figure 1 Stratégie globale : L'ensemble des ADNs présents dans un échantillon de microbiote sont séquencés. (17) Reproduction avec accord de l'auteur.

La métagénomique ciblée consiste à séquencer un unique gène au lieu d'un génome complet. Ce gène doit être commun à plusieurs espèces tout en présentant des régions suffisamment variables afin de discriminer une espèce. En bactériologie, le gène utilisé est celui de l'ARN 16S. Il s'agit d'un gène présent uniquement chez les bactéries qui seules seront séquencées.

Assignement taxonomique

Un fichier contenant l'ensemble des "reads" (séquences) est obtenu après séquençage. Après plusieurs étapes de filtrage et de nettoyage de ces données, il faut assigner à chaque séquence le nom de la bactérie. Pour cela, deux stratégies existent:

- La stratégie close-reference consiste à comparer chaque séquence aux séquences présentes dans une base de données avec un seuil en général de 97% de similarité. Greengene, Silva et RDP sont les bases de données d'ARN 16S les plus connues. Cette stratégie a le mérite d'être rapide mais son principal problème est d'ignorer les séquences absentes des bases de données.
- La stratégie appelée *de novo*, n'utilise pas de base de données mais consiste à comparer les séquences entre elles, puis à les regrouper par similarité. Les clusters ainsi formés élisent une séquence consensus qui peut, à son tour, être annotée par une base de données ou rester comme telle définissant alors une espèce inconnue. Une fois l'assignation taxonomique réalisée, il suffit de compter le nombre d'espèces présentes dans chaque échantillon et de construire la table des OTUs (Operationnal Taxonomic Unit). Le point de départ de toutes analyses en métagénomique est la construction de la table des OTUs. La notion d'espèce est difficile avec les bactéries, on parle plutôt d'OTU pour définir un ensemble de bactéries similaires à plus de 97 % (17).

Métagénomique humaine intestinale:

Les analyses métagénomiques ont révélé une grande variabilité de familles bactériennes intestinales. Bien que cela semble toujours sujet à débat, l'ensemble des microbiotes bactériens humains pourraient être classifiés en

trois grands types de signatures microbiennes dits "entérotypes", qui sont définis par leur composition bactérienne. Chacun des trois entérotypes décrits chez l'Homme est caractérisé par son abondance relativement élevée d'un genre bactérien unique auquel s'associent des genres bactériens satellites :

- *Bacteroides*
- *Prevotella*,
- *Ruminococcus*.

Quelques chiffres

L'homme est habité par une innombrable quantité de micro-organismes qui forment des niches microbiennes très différentes selon les zones du corps humain. Le microbiote le plus riche étant le microbiote intestinal, qu'on suppose abriter environ 10^{14} micro-organismes suivi par la peau avec 10^{12} micro-organismes (19).

Le microbiote intestinal est le plus étudié, il représenterait plus de 10 fois le nombre de cellules humaines dans notre corps, et un génome qui contiendrait 150 fois plus de gènes que le nôtre. Cet écosystème complexe est composé de nombreux micro-organismes incluant bactéries, virus, champignons et archées (9). Chez un individu de 70 kg, le microbiote intestinal pèserait 0,2 kg (19).

La plupart de ces bactéries sont inoffensives ou bénéfiques pour l'organisme. Leur diversité est très importante, puisque environ un millier d'espèces différentes (20) et plus de 7000 souches bactériennes différentes ont pu être distinguées au sein de l'ensemble des métagénomés humains analysés (21). Si l'on examine le microbiote de dix personnes, on ne trouvera qu'une seule espèce commune. Ainsi, chaque être humain est unique au regard du microbiote qu'il héberge. Chaque individu pourrait être caractérisé par un véritable « code-barres bactérien » unique, qui résulte de son histoire personnelle depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte (22).

En décryptant les fonctions de ce « second génome », les chercheurs ont découvert qu'une flore intestinale saine est indispensable au bon fonctionnement de la digestion bien sûr, mais aussi pour le métabolisme, l'immunité ou bien encore pour le système nerveux. Obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, allergies, maladies inflammatoires, maladies psychiatriques : les déséquilibres de la flore intestinale sont aujourd'hui suspectés d'être à l'origine d'une kyrielle de pathologies.

Si la métagénomique reste avant tout utilisée pour mieux connaître la biodiversité microbienne, ses potentielles applications intéressent de plus en plus de secteurs (médecine, protection de l'environnement, paléontologie, agroalimentaire) (8). En raison de la nature hautement évolutive de ce domaine de recherche, il est actuellement difficile d'établir des protocoles standardisés pour l'analyse de données (23),(24).

Développement du microbiote

La composition du microbiote est unique à chaque individu mais est également connue pour se modifier tout au long de la vie de l'hôte. On pense que la colonisation de l'intestin humain commence à la naissance, lorsque la délivrance vaginale expose l'enfant à son premier microbiote. Cette notion est cependant débattue du fait de

récentes publications rapportant la présence d'ADN microbiens dans le placenta et le méconium (25),(26),(27),(28).

Le nouveau-né serait exposé au microbiote vaginal de la mère pendant l'accouchement, ou au microbiote cutané en cas de césarienne (29). Par conséquent, le mode de délivrance entrainerait des différences significatives de microbiote (30),(31). D'autres facteurs, tels que la prématurité, l'allaitement, la présence d'animaux domestiques, le tabagisme parental, l'âge et le poids maternel, l'origine ethnique auraient également un impact sur le développement du microbiote (9),(32),(33).

Evolution du microbiote

Le microbiote aurait initialement une signature maternelle, puis progressivement, entre 1 et 2 ans se mettrait en place un microbiote plus complexe propre à l'enfant et proche de celui qu'il aura chez adulte (34). Au fur et à mesure que le nourrisson se développe, il semble que l'influence de certains facteurs diminue, cependant, le régime alimentaire lui continuerait à avoir un impact majeur sur la composition du microbiote tout au long de la vie. La recherche montre un contraste net entre le régime occidental, avec son haut taux de sucre, graisse animale et carbohydrate par rapport à un régime méditerranéen caractérisé par une plus grande variété d'aliments et une plus grande teneur en fibres. Le profil microbiologique des individus avec ces régimes serait selon des études récentes radicalement différent : les régimes riches en fibres seraient associés à l'entérotipe de *Prevotella*, reflétant le rôle de ces espèces dans la production d'hydrolases spécialisées dans la dégradation des fibres végétales (35) alors que le régime occidental serait associé aux *Bactéroides* (36), (9), (37), (38), (39).

Outils d'études du microbiote

Les recherches menées depuis quelques années sur le microbiote intestinal bouleversent totalement notre vision de l'écosystème digestif humain. En effet, de « simples digesteurs » de nourriture, ces bactéries apparaissent maintenant comme des acteurs majeurs dans la compréhension de certaines maladies telles que l'obésité, le diabète de type 2, la maladie de Crohn (40). Différents modèles expérimentaux sont utilisés pour étudier le microbiote et ses interactions avec l'hôte. Pour la plupart il s'agit de modèles animaux de souris et des rats dont le métabolisme et le microbiote bien qu'évidemment très différent de celui de l'homme présente aussi de nombreuses similitudes. D'autres espèces ont aussi été utilisées allant de la drosophile (41) au poisson zèbre (42) en passant par les primates (43),(9). Si les données sont encourageantes, il faut rester prudent à la fois pour ne pas généraliser les résultats obtenus d'une souche bactérienne à une autre et encore plus quand on cherche à transposer les résultats obtenus sur des souris à des pathologies humaines (44).

1 Les Animaux Axéniques

Il s'agit d'animaux nés par césarienne et élevés dès la naissance en milieu stérile, se trouvant ainsi exempt de tout germe. L'idée de départ est que le meilleur moyen d'étudier l'importance d'un processus spécifique est de le supprimer puis d'en étudier les conséquences (9). Cette méthode a contribué à tester les hypothèses reliant le microbiote à de nombreux processus et comportements cérébraux clés (45).

En comparant les souris axéniques aux souris conventionnelles, il a été observé que les souris axéniques présentent une vascularisation de l'intestin deux fois moins dense, des activités enzymatiques plus faibles, une couche de mucus plus épaisse, une susceptibilité accrue aux infections et des besoins caloriques supérieurs de 20 à 30 % par rapport aux animaux conventionnels pour maintenir leur masse corporelle. Le microbiote est également capable d'induire des modifications au niveau des cellules épithéliales de l'hôte, qui montrent une expression génétique différente de celle de souris contrôle (40).

Le microbiote aurait aussi les rôles suivants:

- **Une aide à la dégradation des composés alimentaire non-digestibles:** une grande proportion de nos aliments n'est pas digérée dans l'intestin grêle mais est fermentée par le microbiote dans le gros intestin, entraînant la libération de petites molécules (comme les acides gras à chaînes courtes : short-chain fatty acids [SCFA]) dont certaines sont des nutriments pour les cellules intestinales et peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé humaine. Ces nutriments peuvent être utilisés comme source d'énergie, servir à préserver l'intégrité de la muqueuse colique et stimuler les échanges d'eau et de minéraux (40).
- **Synthèse de vitamine K (40).**
- **Protection contre la colonisation du tube digestif par des micro-organismes pathogènes:** le microbiote résident exerce un fort antagonisme vis-à-vis des bactéries en transit avec le bol alimentaire, assurant une protection contre les agents pathogènes. Le microbiote peut également moduler la concentration intestinale de toxines soit en dégradant ces dernières, soit en agissant sur leur synthèse soit en modifiant la sensibilité des entérocytes aux toxines (37).
- **Développement et maturation du système immunitaire:** le système immunitaire intestinal joue un rôle important dans la physiologie des mammifères, notamment en développant des réponses protectrices vis-à-vis des virus, des bactéries ou des parasites entéropathogènes. Par ailleurs, le système immunitaire doit empêcher l'induction de réponses immunes envers les composantes des aliments et des bactéries commensales présentes dans le tube digestif (tolérance orale). Le microbiote joue un rôle essentiel dans la maturation du système immunitaire et le développement de ses fonctions. Chez les souris axéniques on retrouve de nombreuses anomalies signe d'une immunité défaillante (hypoplasie des plaques de Peyer, diminution du nombre de lymphocytes intraépithéliaux, faible production d'immunoglobulines sériques et de cytokines). En outre, la rate et les ganglions des souris axéniques présentent des zones lymphocytaires atrophiées (46).

Le microbiote pourrait aussi avoir un rôle dans la **régulation du développement physique du cerveau et de ses systèmes de communications** : les souris axéniques présentent une hyper-myélinisation de neurones du cortex préfrontal, des modifications morphologique des dendrites des neurones amygdalien et hippocampique (47),(48),(49). De plus, ces souris présentent des altérations de la neurotransmission mono-aminergique et des changements comportementaux dans l'anxiété (50),(51). Etant donné l'importance des perturbations neurologiques, il est difficile de déterminer le rôle précis du microbiote dans les différents processus (52),(45).

2 Les Antibiotiques

Les antibiotiques ont l'avantage qu'ils peuvent être utilisés pour modifier le microbiote sur des périodes spécifiques sans affecter le développement neurologique complet. Cependant il est parfois difficile de distinguer leurs effets secondaires de leurs effets directs sur le microbiote. De plus, certains antibiotiques peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et donc interagir directement avec le fonctionnement cérébral (9), (53).

3 Utilisation de probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et psychobiotiques

Les Probiotiques: Il s'agit de microorganismes vivants bénéfiques pour la santé de l'individu. Ils modifient le microbiote de l'individu mais le phénomène serait temporaire et disparaîtrait rapidement avec la suspension de leur consommation. La flore "normale" de l'individu exercerait une pression de sélection qui les empêcherait de s'implanter de façon définitive et de trouver une niche écologique spécifique. Bien que le terme probiotique ait attiré l'attention du public, beaucoup de souches disponibles dans le commerce n'ont jamais été testées dans des essais cliniques et donc par définition ne sont pas des probiotiques car ne répondent pas aux critères "attribution d'un avantage pour la santé" (54).

Les prébiotiques sont des composants alimentaires qui stimulent spécifiquement la croissance de certaines bactéries. Il s'agit d'oligosaccharides ou de polysaccharides non digestibles obtenus par extraction à partir de plantes, ou par synthèse chimique à partir de saccharides. Ils favoriseraient la croissance des bifidobactéries (constituant bénéfique de la santé). Cependant les prébiotiques seraient moins spécifiques que les probiotiques, car il n'est actuellement pas possible de contrôler les micro-organismes qui vont les métaboliser et qui vont proliférer (54), (55),(51).

Les symbiotiques: Il s'agit d'une association de probiotiques et prébiotiques. Ce sont des bactéries vivantes accompagnées des substrats qui leur sont favorables. Il y aurait un effet synergique, supérieur à l'administration de pré et probiotiques donnés séparément.

Psychobiotiques: Ce terme a été introduit pour décrire les interventions ciblées sur le microbiote pour avoir un effet bénéfique sur santé mentale (56),(57).

Dans l'ensemble, ces approches sont attrayantes parce qu'elles permettraient de manipuler le microbiote de façon non invasive. Les études sur le sujet se multiplient, l'efficacité des traitements varie grandement entre les études suggérant qu'il existe plus de facteurs en jeu que la seule souche probiotique utilisée (58), le comportement d'une souche microbienne étant dépendant de l'environnement métabolique et microbien de son hôte (59), (54), (9).

4 Transplantation de microbiotes fécaux (FMT)

Le concept de transplantation de microbiote fécal (FMT) n'est pas nouveau, il est connu notamment dans la prise en charge des infections à *Clostridium difficile* résistante. La procédure implique l'introduction de microbiote fécal d'un donneur sélectionné au tractus gastro-intestinal du receveur dans le but de rendre le microbiote du receveur plus similaire à celle du donneur (60).

Il a été démontré que les traits comportementaux ou des phénotypes (par exemple le comportement anxieux, l'obésité ou la dépression) peuvent être transplantés via FMT chez les rongeurs (61),(62), (63), (64).

5 Etudes transversales

Une des méthodes les plus utilisées pour étudier le microbiote chez l'homme est de comparer la composition du microbiote de patients appariés à des témoins. Grâce à l'explosion du nombre de ces études, il a été possible de créer des bases de données de microbiome humain tel que «the Human Pan Microbial Communities Database» (65), (66) ou «the NIH Human Microbiome Project»(67), (68).

Point clés de lecture de cette these.

Cependant il reste problématique d'utiliser les informations venant de bases de données différentes car les techniques utilisées pour l'extraction et le traitement du matériel génétique microbien diffère entre les études et entre les bases de données pouvant engendrer d'importantes différences dans les résultats obtenus (24).

II microbiote et cerveau

1 L'axe microbiote-intestin-cerveau

Pendant de nombreuses années, le cerveau a été considéré comme le principal organe, dominant le corps et tous les organes, contrôlant à lui seul nos comportements et notre personnalité. Le rôle du système nerveux central (SNC) sur l'intestin est étudié depuis longtemps, il agit dans les principales fonctions intestinales: la motilité, la digestion, l'absorption, la sécrétion hormonale ou la sensibilité viscérale. L'impact des perturbations cérébrales dans le fonctionnement digestif a aussi été étudié ; Charles Darwin en 1872 décrivait la manière dont les sécrétions des canaux alimentaires étaient affectées par des émotions fortes (69). Pavlov également, a démontré avec ses études sur le chien que les sécrétions salivaires pouvaient être modifiées par un conditionnement cérébral (34). L'avancée des connaissances a bouleversé notre vision des choses, il est maintenant admis que l'axe de communication cerveau-intestin n'est pas à sens unique (un maître - un serviteur) mais bien bidirectionnel. L'intestin étant lui aussi capable d'avoir une action sur le fonctionnement du SNC. Ces dernières années, la recherche s'intéresse à un troisième acteur : le microbiote intestinal est actuellement considéré comme un régulateur clé du dialogue entre l'intestin et le cerveau et on parle maintenant d'un "**axe microbiote-intestin-cerveau**" (70),(71).

Cet axe utiliserait différentes voies pour communiquer (fig 2):

- Neuro-endocrine par la production cérébrale mais aussi microbienne de neurotransmetteur,
- Neuro-immune,
- Nerveuse par l'utilisation des voies sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome et du système nerveux entérique.

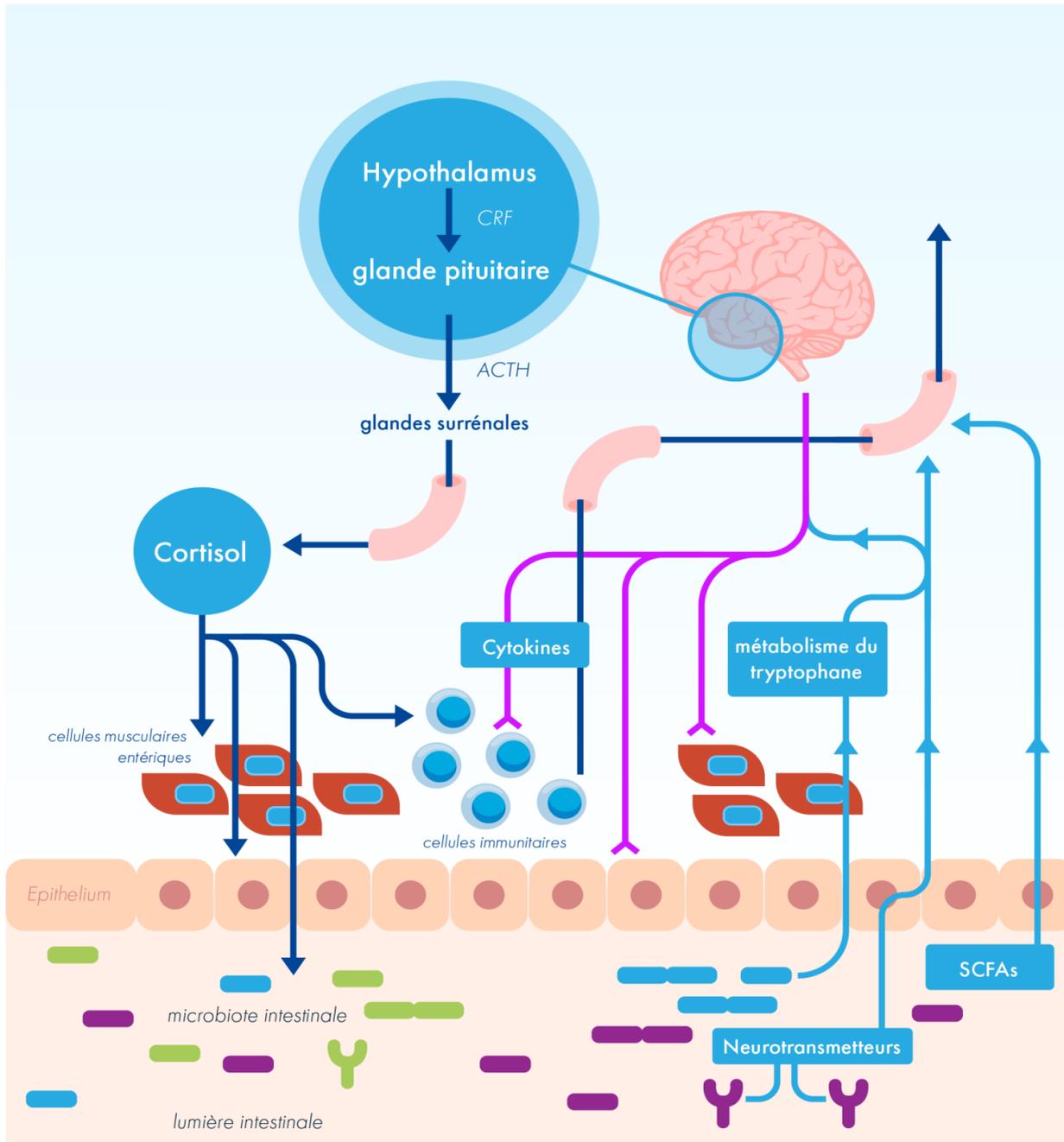


Figure 2: Voies de communication de l'axe microbiote-intestin-cerveau

Les voies de communication et les mécanismes d'action précis ne semblent pas tous élucidés et restent un objet de recherche (20),(59),(60),(61),(62).

Après la découverte d'importantes anomalies neuro-développementales chez les souris axéniques (48),(47),(49), de nombreuses autres études ont été réalisées pour démontrer l'existence d'un impact du microbiote sur le SNC. Une étude a par exemple montré que des souris axéniques recevant par FMT le microbiote de nourrissons humains à croissance rapide auraient une différenciation neuronale accélérée. En revanche des souris axéniques recevant par FMT le microbiote de nourrisson à croissance lente montreraient plus de signes de neuro-inflammation (9), (72). Chez l'humain une étude a montré que la consommation de produits laitiers fermentés contenant des probiotiques pourrait entraîner des changements de connectivité et d'activité dans les régions cérébrales contrôlant le traitement central des émotions et des sensations visuelles à l'IRM (73).

L'axe est aussi étudié dans l'autre sens avec des études qui cherchent à démontrer l'impact du SNC sur le microbiote intestinal. Des lésions cérébrales provoquées chez la souris entraîneraient dans les 72 heures des changements dans le microbiote caecal (74). Une étude transversale chez des patients chinois victimes d'AVC montrerait des modifications dans la composition de leur microbiote par rapport aux témoins (75),(9). Des études de stimulation cérébrale ont montré que la stimulation magnétique transcrânienne profonde entraînerait des modifications du microbiote intestinal chez les sujets obèses même en absence de modification du poids (76).

L'impact du stress sur l'axe microbiote-intestin-cerveau est particulièrement étudié.

Un certain nombre d'études suggèrent qu'une exposition au stress altérerait la composition du microbiote chez les différents animaux étudiés: chez le rat et la souris(77),(78),(79), le hamster syrien, le porc, et les primates non humains (80),(9).

La séparation maternelle précoce est un inducteur important de stress qui pourrait être à l'origine d'une augmentation d'activité à long terme de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale (HPS) (81). Une étude chez le singe, montrerait qu'une séparation maternelle précoce aboutit à une baisse de la quantité de lactobacilles fécales dès 3 jours après la séparation (80). Une autre étude chez le rat, montre qu'un stress précoce pourrait avoir des conséquences à long terme. Des rats ont été séparés de leur mère 3h/jour pendant les deux premières semaines de vie. A l'âge adulte on retrouverait une composition microbienne qui resterait altérée comparée aux rats contrôles qui n'avaient pas connu la séparation (78). Le stress chronique subi par des souris adultes modifierait aussi la composition de leurs microbiotes intestinaux (82).

A l'inverse, le microbiote interviendrait lui aussi dans la régulation de la réponse du SNC au stress. Les souris axéniques présenteraient une activation plus intense de l'axe HPS en réponse au stress avec des taux plus élevés d'hormones adrénocorticotrope et de corticostérone que les souris témoins (34),(83). Elles présenteraient aussi une augmentation de l'activité motrice et une modification de leurs réponses comportementales aux situations expérimentales de stress. Ces modifications seraient accompagnées d'une modification de l'expression de certains gènes cérébraux incluant une baisse de l'expression des récepteurs N-méthyl-D-aspartate dans l'amygdale, une augmentation de l'expression du brain-derived neurotrophic factor et une diminution de l'expression des récepteurs à la sérotonine dans l'hippocampe (84), (83),(85),(86).

L'exposition précoce à une colonisation microbienne intestinale chez le souriceau initialement axénique pourrait corriger en partie ces anomalies: la sur-activation de l'axe HPA serait partiellement corrigée après FMT de microbiote de souris conventionnelles à un jeune âge, par contre la même FMT réalisée à un âge plus avancé n'entraînait pas d'amélioration. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'il existerait une fenêtre limitée de temps au cours du développement pendant laquelle le microbiote interviendrait de façon importante dans la réponse au stress du SNC (87),(86). La réponse augmentée de l'axe HPS chez les souris axéniques pourrait aussi être normalisée par colonisation grâce à des probiotiques ou à l'inverse s'aggraver après colonisation par une bactérie pathogène (77), (88), (89). De manière prometteuse, certaines études semblent montrer une efficacité analogue des probiotiques dans la résilience au stress ou la réduction de symptômes physiques et cognitifs induits par le stress chez l'homme (90), (91), (92), (93).

Compte tenu des nombreuses interactions entre le cerveau et le microbiote ainsi que du lien souvent fait entre trouble psychiatrique et certains troubles digestifs, on peut faire l'hypothèse que le microbiote intestinal pourrait avoir un rôle clé dans de nombreuses pathologies psychiatriques et neurologiques. Une revue récente de la littérature décrit par exemple des liens entre microbiote et dépression, trouble bipolaire, schizophrénie, trouble du comportement alimentaire, trouble obsessionnel compulsif, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose en plaque (9).

2 Microbiote et troubles neurodéveloppementaux

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)

Le TDAH a été associé à des anomalies dans les systèmes de neurotransmetteurs de monoamine : dopamine et noradrénaline (94). Les traitements stimulants utilisés dans ce trouble agiraient par inhibition de la réabsorption de dopamine et de noradrénaline par leurs transporteurs (95). Les fonctions cérébrales liées au traitement de la dopamine, telles que l'anticipation des récompenses (96), ont montré des anomalies dans le TDAH avec une diminution des réponses d'activation du Striatum ventral en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (97), (98), (99), (100).

Un des mécanismes d'effets proposé du microbiote intestinal sur le cerveau et le comportement résiderait dans sa capacité à synthétiser des substances neurochimiques et leurs précurseurs (101). La sérotonine, la dopamine et la noradrénaline qui seraient impliquées dans le TDAH sont produites par plusieurs membres du microbiote intestinal (102), (103), (104). Leurs précurseurs (phénylalanine, tyrosine, tryptophane) pourraient être absorbés par le biais de l'épithélium intestinal, pénétrer dans la circulation porte (101) et franchir la barrière hémato-encéphalique. De cette façon, ils pourraient potentiellement influencer la synthèse de monoamine par son hôte (Fig 3), (94). Par conséquent, les différences d'abondance et / ou d'activité métabolique des bactéries connues pour produire des précurseurs de monoamine dans le tractus gastro-intestinal pourraient avoir un rôle dans les manifestations du TDAH (84). Par exemple, une étude suggère que la réduction d'abondance en Bifidobacterium dans la petite enfance serait associée à une augmentation du risque de développer un TDAH ou un syndrome d'Asperger chez l'enfant (95).

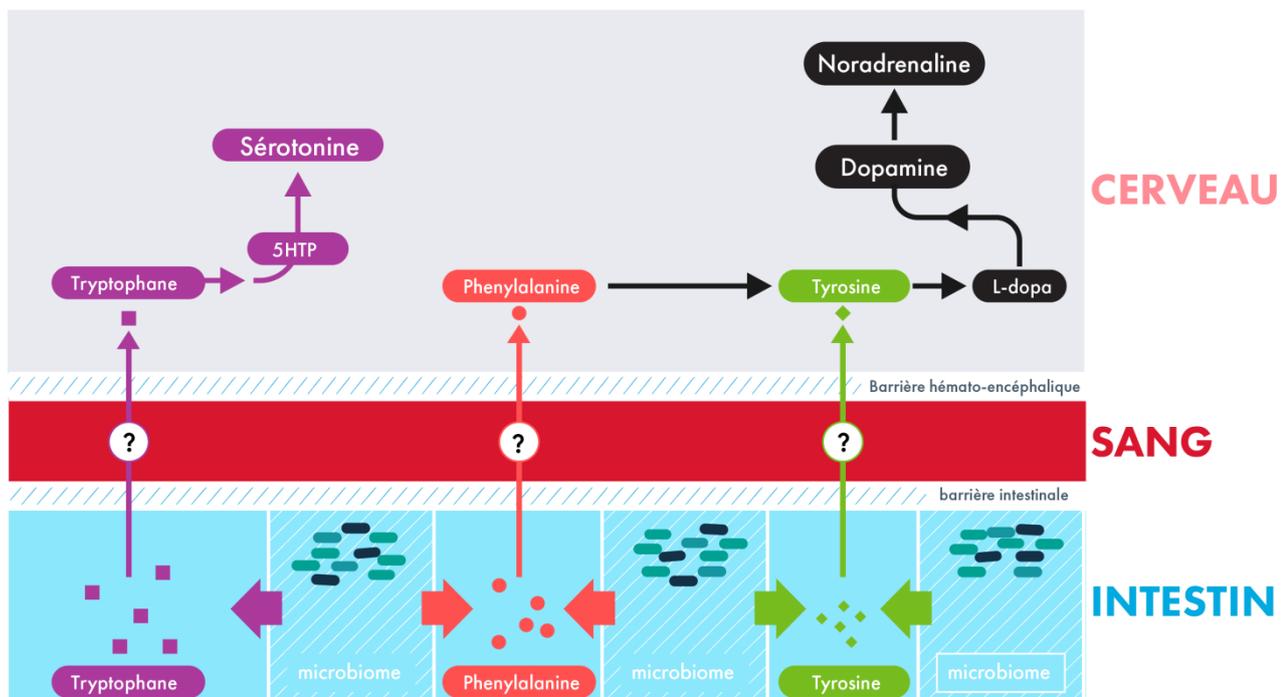


Figure 3: Routes potentiels d'influence des précurseurs des monoamines

Une autre étude montre la présence de marqueurs d'inflammation élevés dans une population atteinte de TDAH (105). Certaines hypothèses font un lien entre Faecalibacterium et le TDAH, en effet des propriétés anti-

inflammatoires de *Faecalibacterium* auraient été identifiées lors d'études in vitro et in vivo (106), (107). Des cytokines inflammatoires libérées lorsque *Faecalibacterium* est présent en trop faible quantité dans l'intestin pourraient avoir la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'avoir un impact sur le développement du cerveau, ce qui les rendraient susceptibles de jouer un rôle dans le développement du TDAH (108), (109).

D'autres hypothèses s'appuient sur le fait que plusieurs des facteurs de risque associés au TDAH comme le mode d'accouchement, l'âge gestationnel, le type d'alimentation, la santé maternelle et le stress de début de vie sont connus pour avoir un effet sur le microbiote (110).

Le régime alimentaire est considéré par certains chercheurs comme un facteur de prédisposition potentiel pour le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention. Un régime de style occidental aurait été associé à un risque accru de TDAH comparé à un régime considéré comme « sain » (111). Une étude aurait observé une relation entre certains additifs alimentaires (conservateurs, colorants alimentaires synthétiques, sucres raffinés) et le développement du TDAH chez les enfants. Des essais de régimes alimentaires excluant ces produits auraient montré une diminution des symptômes du TDAH chez certains enfants. Depuis 2008 dans l'Union européenne, les produits alimentaires qui contiennent des colorants alimentaires artificiels (jaune soleil, jaune de quinoléine, azorubine, rouge allura, tartrazine et ponceau 4R) doivent mentionner sur l'étiquette: « peut avoir un effet néfaste sur l'activité et la concentration chez les enfants ». Cependant les résultats des études sont très disparates et le niveau de preuve est trop faible pour statuer sur l'existence d'une réelle corrélation (112).

Il existe de nombreuses études cherchant à démontrer l'efficacité d'une supplémentation alimentaire dans la réduction des symptômes des patients. La supplémentation par oméga 3 semble la plus consensuelle. Les supplémentations en fer, zinc et magnésium montreraient des résultats plus discordants mais pourraient avoir un effet bénéfique sur la réduction des symptômes chez les enfants présentant des carences. Il existe beaucoup d'autre supplément naturels surtout utilisé aux États-Unis malgré l'absence de preuve d'efficacité et le risque d'effets secondaires possible (*Gingko biloba*, *St. John's Wort*, *Hypericum perforatum*, *Pycnogenol*, *Pinus Mainus*,...) (113).

Concernant les traitements: une étude qui testait l'utilisation d'un probiotique en périnatal semble constater que les très jeunes enfants traités par probiotiques seraient moins susceptibles de développer des symptômes de TDAH (114). Inversement, une exposition précoce aux antibiotiques augmenterait le risque de TDAH (115).

Points clés de lecture de cette thèse

Il existe un faisceau d'arguments qui appuient l'hypothèse d'anomalies du microbiote expliquant une partie de la symptomatologie du TDAH. Notre revue systématique recensera les articles dans la littérature qui cherchent à mettre en évidence une dysbiose chez les enfants ayant un TDAH.

Trouble du spectre autistique (TSA)

Plusieurs modèles muraux sont utilisés pour étudier la physiopathologie des TSA. Le modèle MIA (activation immunitaire maternelle) donne des descendants présentant des symptômes comportementaux de TSA (comportements répétitifs, défaut de vocalisation et diminution des interactions sociales) chez la souris et chez le singe. De plus comme chez l'humain les sujets masculins semblent plus atteints (51). Il a été observé que la progéniture des souris MIA qui montre des comportements de type ASD, présente des défauts d'intégrité intestinale et des altérations de la composition du microbiote. Un essai de traitement avec la bactérie commensale humaine *Bacteroides fragilis* par voie orale de ces souris donne des résultats intéressants: cela

corrige la perméabilité intestinale, modifie la composition microbienne et atténue certains défauts comportementaux; les souris s'arrêtent d'enterrer de façon obsessionnelle les billes dans leurs cages, deviennent aussi vocales que les souris contrôles et se montrent moins anxieuses. Il n'y a cependant aucune amélioration des difficultés sociales, elles restent relativement peu intéressées quand une nouvelle souris est mise dans leur cage (116). En concordance avec ce modèle murin certaines études chez l'homme semblent montrer une perméabilité intestinale augmentée chez les enfants ayant un TSA et chez leurs apparentés de premier degré (117), (118), (119).

Les troubles gastro-intestinaux semblent être particulièrement fréquents chez les enfants autistes. La prévalence varie selon les études de de 9% à 91% et on retrouve principalement les symptômes suivants: douleurs et inconfort abdominal, constipation, diarrhée. Bien que les résultats soient très contrastés, la plupart des études trouve des taux plus élevés de troubles gastro-intestinaux chez les enfants ayant un TSA comparé aux populations témoins (125). Les causes de ces problèmes gastro-intestinaux restent floues, mais pourraient être liées à des anomalies du microbiote (121). Les études qui se sont intéressées aux troubles gastro-intestinaux chez les enfants ayant un TSA auraient montré une plus faible concentration en alpha-1-antitrypsine (que les auteurs interprètent comme une perte de protéines intestinales (120)), et la présence d'une inflammation diffuse du tractus intestinal lors de prélèvement d' endoscopie ou de coloscopie (121). La nature précise de cette inflammation reste controversée mais l'histologie, l'immunohistochimie et la cytométrie de flux auraient montré une infiltration panentérique de cellules immunitaires (de type lymphocytes, monocytes, cellules « natural killer » et éosinophiles) chez des enfants atteints de TSA en comparaison d'enfants sans TSA mais présentant aussi des symptômes gastro-intestinaux (122),(123),(40) ,(124),(125).

Des taux élevés d'acide propionique, un acide gras à chaînes courtes produit par certaines espèces bactériennes entériques (notamment de type Clostridia, Desulfovibrio et Bacteroidetes) auraient aussi été retrouvés dans les selles des enfants atteint de TSA. L'acide propionique pourrait avoir de multiples actions potentiellement délétères sur le système nerveux central, notamment en modifiant la synthèse et le relargage de neurotransmetteurs, le maintien du pH intracellulaire, la régulation des flux de calcium, le fonctionnement mitochondrial, l'activation immunitaire liée à une neuro-inflammation et la régulation de l'expression de certains gènes (126).

Des modèles animaux ont révélé qu'une administration d'acide propionique chez le rat créait des stéréotypies, des déficits cognitifs, des modifications électro-encéphalographiques et une diminution des interactions sociales (126), (127), (40).

Point clés de lecture de cette thèse

Il existe plusieurs études transversales qui cherchent à démontrer que le microbiote des enfants ayant un TSA est différent de celui d'enfants témoins mais les résultats semblent disparates et il n'existe pas à ce jour de revue systématique de la littérature sur le sujet.

Concernant les éventuels traitements, une étude suggère qu'un traitement par antibiotique (vancomycine) chez certains enfants autistes améliorerait les symptômes gastro-intestinaux et certain symptômes comportementaux de TSA, mais seulement de façon temporaire (128). Une première étude clinique pilote a évalué l'impact d'un FMT chez 18 enfants ayant un TSA. Les résultats retrouvaient une réduction d'environ 80% des symptômes gastro-intestinaux à la fin du traitement ainsi qu'une amélioration des symptômes autistiques comportementaux sur la période de suivi de 8 semaines après la fin du traitement (129).

Autres troubles neurodéveloppementaux:

On retrouve quelques études s'intéressant à la dysbiose dans certains syndromes génétiques (Syndrome de Down et syndrome de Rett) (130),(131).

La littérature scientifique semble en revanche ne pas encore avoir étudié les liens possibles entre le microbiote et les autres troubles neurodéveloppementaux : les troubles du développement intellectuel, les troubles de la communication, les troubles spécifiques des apprentissages et les troubles du développement moteur.

3 Le microbiote commence à entrer dans nos consultations

Depuis la sortie du livre de Giulia Enders : « Le charme discret de l'intestin : Tout sur un organe mal aimé » qui a eu un succès inattendu, l'information que notre microbiote joue un rôle plus important qu'on ne le pense dans nos vies a été largement diffusée. Les médias se sont emparés du concept et les articles sur le sujet sont foisonnants. Voici en exemple quelques titres retrouvés dans la presse: Santé magazine « Régime microbiote: 7 réflexes ventre plat à adopter » (132), Le Figaro «Le microbiote intestinal, un espoir pour soigner et prévenir les maladies chroniques » (133), Marie Claire « Je n'arrive pas à maigrir: et si c'était la faute de mon microbiote ? » (134), Femininbio « Apprenez le rôle de votre intestin et comment en prendre soin »(135), Le Temps «Faire du sport muscle même le microbiote »(136), slate.fr « Vous avez sans arrêt envie de burger et de pizza? C'est à cause de vos bactéries »(137).

Il existe aussi de plus en plus de publications de livres pour le grand public, quelques exemples: « Le régime microbiote : La santé passe par nos intestins » ou « Le régime microbiote en 60 menus : Se soigner par les prébiotiques » de André Burckel, « Microbiote vaginal : la révolution rose » du Dr Jean-Marc Bohbot, « L'incroyable pouvoir du microbiote » de Justin et Erica Sonnenburg.

L'industrie pharmaceutique n'étant jamais en retard, il est dès à présent possible de faire tester son microbiote en laboratoire (138), (139) et de nombreux probiotiques aux vertus « miraculeuses » sont déjà en vente sur internet pour « soigner son microbiote » (140), (141), (142).

Certains patients commencent à arriver en consultation avec des questions sur le sujet ou avec des régimes découverts sur internet. Les données actuelles donnent de l'espoir aux familles dans les troubles pour lesquels il n'existe pas de traitement curatif. Que peut-on répondre à ces familles? Que sait-on concrètement actuellement sur le microbiote intestinal des enfants ayant un TND?

Il existe beaucoup de publications sur le sujet mais principalement des revues non systématiques. Il est cependant nécessaire de s'informer de façon fiable pour pouvoir répondre aux familles et les orienter. Nous avons donc souhaité réaliser une revue systématique de la littérature sur le sujet dans le but d'arriver à des conclusions objectives en diminuant ou évitant le biais de publication (Publication des résultats positifs uniquement) et le biais d'information (Sélection des informations qui nous intéressent et qui vont dans notre sens) (143).

Notre objectif est donc de réaliser une revue systématique de la littérature à la recherche de faits soutenant l'existence d'une altération (qualitative ou quantitative) du microbiote chez des patients de moins de 30 ans souffrant de troubles neurodéveloppementaux, y compris les TSA, le TDAH, et les autres troubles neurodéveloppementaux. Puis de chercher si un lien peut être fait entre ces altérations et la sévérité des symptômes de TND.

III Méthodologie de la revue de littérature systématique sur la dysbiose

La revue a été réalisée en collaboration avec 4 auteurs. Le **Pr. HERY-ARNAUD (GHA)** a été associée à ce travail comme expert en microbiologie elle-même investie dans différentes recherches en cours et qui s'est fait connaître par ses travaux sur le microbiote au niveau pulmonaire. Elle est PU-PH de Bactériologie au CHRU de Brest / Université de Bretagne Occidentale et travail pour l'INSERM UMR 1078, Axe Microbiota / Unité de Bactériologie. **Marie-Maude GEOFFRAY (MMG)** associée à ce travail pour ses connaissances des troubles neurodéveloppementaux et plus particulièrement dans les TSA, elle est directrice du Centre d'Évaluation et de Diagnostic de l'Autisme du Rhône au Centre hospitalier le Vinatier, et travail pour HESPER à l'Université Claude Bernard Lyon 1. **Lucie JUREK (LJ)** : interne de psychiatrie à l'université Claude Bernard Lyon 1 qui a réalisé les deuxièmes lectures et vérifications des articles (titres et résumés puis textes intégraux) et qui a vérifié aléatoirement l'extraction des données. Et moi-même, **Marine SEVIL (MS)**, interne en psychiatrie à l'université Claude Bernard Lyon 1, premier auteur de l'article en cours.

Le protocole de notre revue a été publié sur PROSPERO avec la référence: CRD42018107458.

Nous avons retenu uniquement des études originales en Français ou en anglais, avec ou sans groupe contrôle, qui incluaient au moins 10 patients atteints de TND. Les études publiées ou non devaient être disponibles avant la date de notre dernier screening (le 31 août 2018). Les rapports de cas, éditorial et opinions, les revues ainsi que les études ne contenant pas assez d'informations pour permettre une extraction ont été exclues.

Notre recherche incluait les 6 catégories de TND du DSM-5 (1) :

- les troubles du développement intellectuel incluant le retard global du développement.
- les troubles de la communication incluant trouble du langage, trouble de la phonation, trouble de la fluidité verbale, trouble de la communication sociale (pragmatique).
- le trouble du spectre de l'autisme (TSA).
- le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).
- les troubles spécifiques des apprentissages.
- les troubles du développement moteur incluant le trouble développemental de la coordination, les mouvements stéréotypés et les tics.

Nos critères d'inclusion pour la population étaient: patients humains de moins de 30 ans ayant reçu un diagnostic de TND. Les syndromes génétiques (comme X-fragile) et les comorbidités étaient inclus uniquement s'ils étaient associés à un autre diagnostic de TND. La dysbiose était définie comme un changement dans la composition quantitative et/ou qualitative du microbiote. Différentes façons de mesurer la dysbiose ont été prises en compte .par ex. :

- 1- perte de taxons clés (appartenant au microbiote).
- 2- émergence de pathogènes.
- 3- perte de diversité (alpha et bêta).
- 4- changement des capacités métaboliques.

Les recherches ont été effectuées dans 3 bases de données : MEDLINE, Scopus et PsycINFO avec les mots clés suivants: (*“Neurodevelopmental Disorders” OR “Intellectual Disabilities” OR “Intellectual Disability” OR “Global Developmental Delay” OR “Communication Disorders” OR “Language Disorder” OR “Speech Sound Disorder” OR “Childhood-Onset Fluency Disorder” OR “Social Communication Disorder” OR “Autism Spectrum Disorder” OR “autism” OR “autistic disorder” OR “ASD” OR “Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder” OR “ADHD” OR “Specific Learning Disorder” OR “Motor Disorders” OR “Developmental Coordination Disorder” OR “Stereotypic Movement Disorder” OR “Tic Disorders”*) and (*“gut microbiota” OR “intestinal microbiomes” OR “dysbiosis” OR “microbiota” OR “metagenomic” OR “microflora” OR “flora” OR “feces” OR “dysbacteriosis” OR “disbiosis”*).

Un exemple de recherche est disponible dans notre protocole. Deux examinateurs indépendants (MS et LJ) ont effectué la recherche documentaire. Tout d'abord, chaque examinateur a vérifié la pertinence des différentes études sur les titres et les résumés. Puis une deuxième sélection a été effectuée sur la lecture des textes intégraux. En cas de divergence entre les 2 examinateurs, un troisième avis a été donné (MMG ou GHA). La sélection des études et la suppression des doublons ont été gérées avec " www.covidence.com". Pour les articles inclus dans la revue, les bibliographies ont également été vérifiées manuellement à la recherche d'études complémentaires pertinentes.

Les données ont été extraites par un seul examinateur (MS) selon une grille pré-établie (titre et auteur, recrutement des patients TND, méthode diagnostiques et score de sévérité , recrutement des contrôles, caractéristiques démographiques des participants, type de prélèvement, méthode de prélèvement et de stockage, méthode détaillée d'analyse, analyse statistique, résultats principaux incluant l'existence d'un lien avec les scores diagnostiques ou de sévérité, information sur les biais). En cas de doute sur les données un avis a été donné par un des 3 autres auteurs. Un deuxième examinateur (LJ) a vérifié un échantillon aléatoire de 10% d'extractions pour plus de précision, (tel que proposé par le protocole de revue rapide de l'OMS (144)) . Du fait d'une limite de temps nous n'avons pas contacté les auteurs. Les données manquantes sont simplement rapportées comme manquante comme cela se fait dans une revue de littérature rapide (144).

IV Résultats de la revue de littérature systématique de la dysbiose

Sélection des études

Notre recherche sur les 3 bases de données a trouvé 507 études qui ont été importées sur www.covidence.com. Le logiciel a éliminé 21 doublons. Le double screening du titre et du résumé a éliminé 437 articles qui ne correspondaient pas à nos critères. Les 48 articles restant ont subi une lecture minutieuse de l'article en entier pour ne garder que 30 articles correspondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion : *diagramme 1*.

Sur les 30 études incluses, aucune n'a étudié les troubles neurodéveloppementaux dans leur ensemble: Trois étudiaient le TDAH et 26 le TSA, aucune étude n'entrant dans nos critères ne s'intéressait aux autres TND. Pour simplifier la lecture, les études ont été numérotées de 1 à 30. Vous retrouverez en annexe un tableau reliant les numéros aux études et auteurs correspondants (Tableau A).

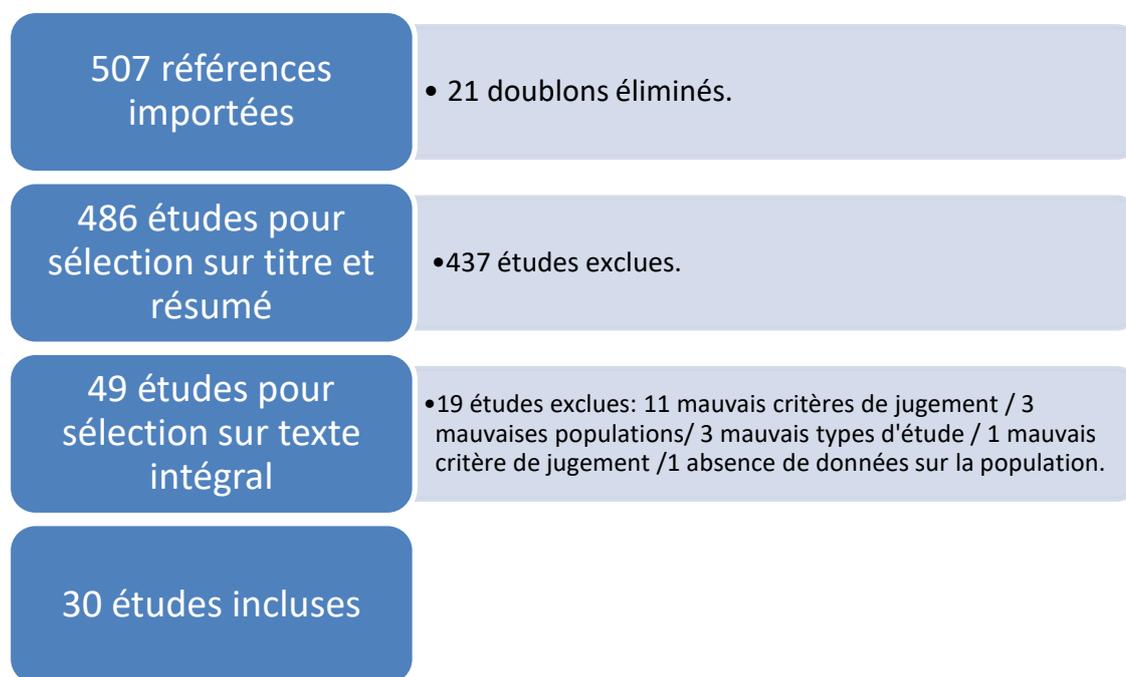


Diagramme 1 Flow chart de notre revue de littérature systématique." Existe-t-il une dysbiose chez les individus avec un trouble neuro-développemental comme le trouble du spectre autistique ou le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité? Une revue systématique de la littérature."

Populations

L'effectif des études est présenté dans la *figure 1*. La population varie de 21 patients pour la plus petite étude à 818 (voire 2373 en incluant la part rétrospective) pour la plus grosse étude. Les témoins sont le plus souvent soit des membres de la fratrie de l'enfant soit des contrôles sains n'ayant pas d'antécédents d'autismes dans la famille. Une seule étude (#29) a utilisé des patientes obèses comme témoin. *Tableau B1 et B2 en Annexe*.

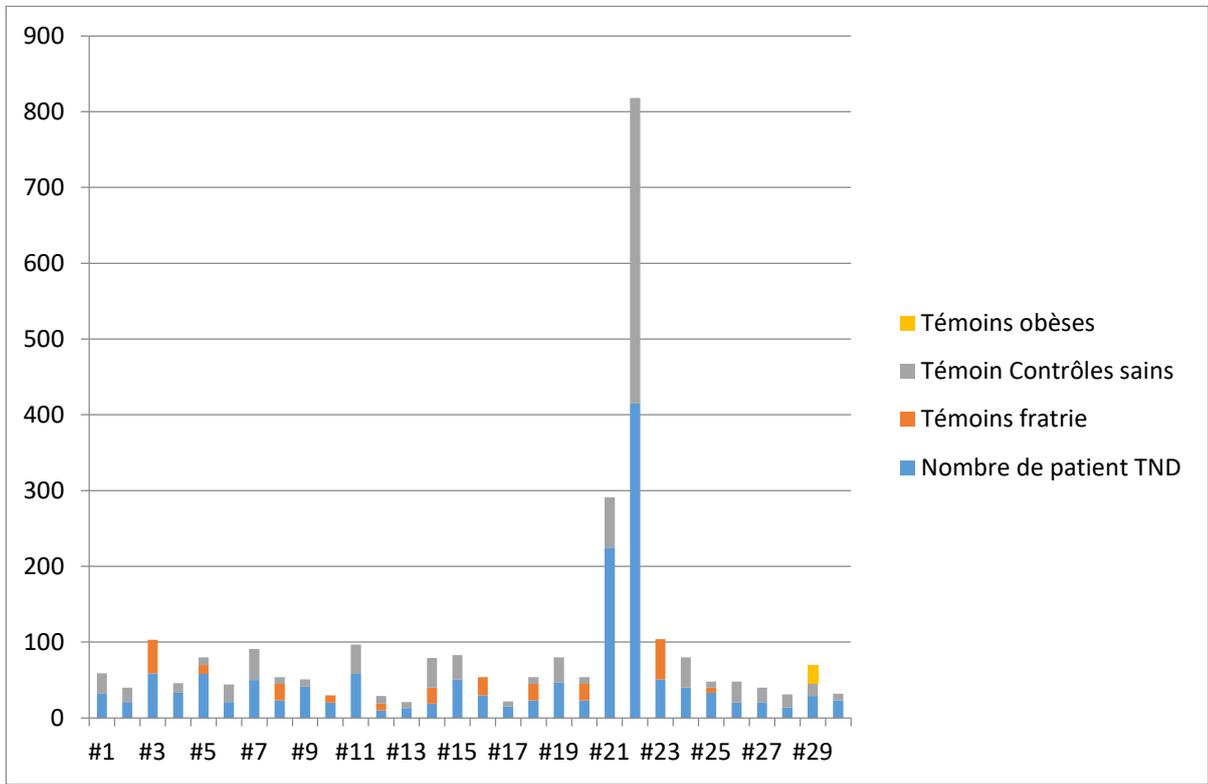
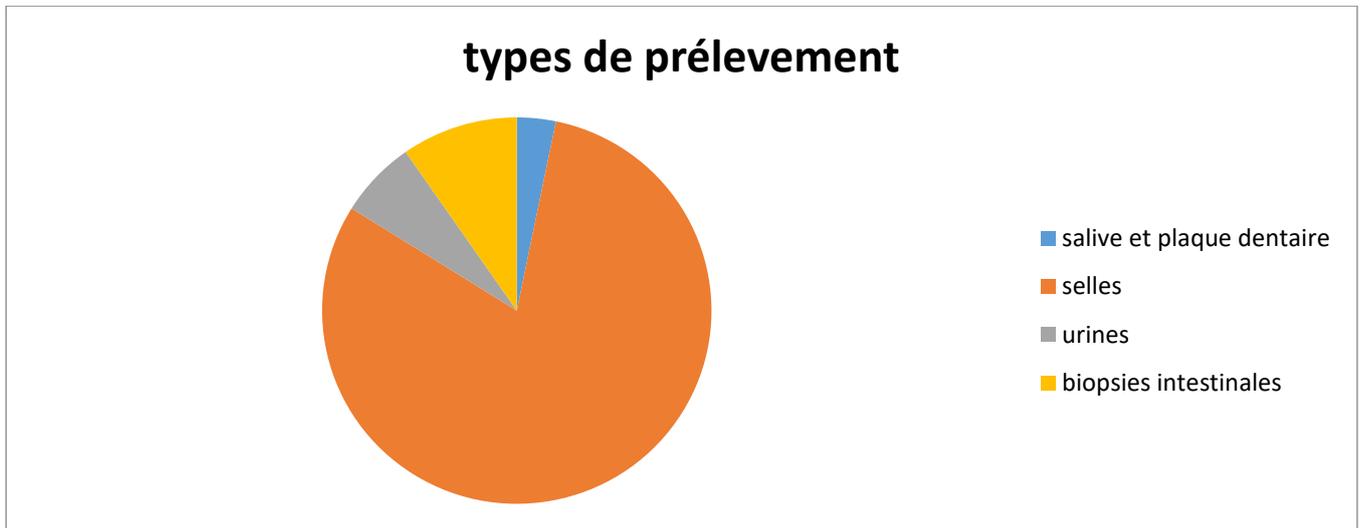


Figure 1: Répartition de la population des études

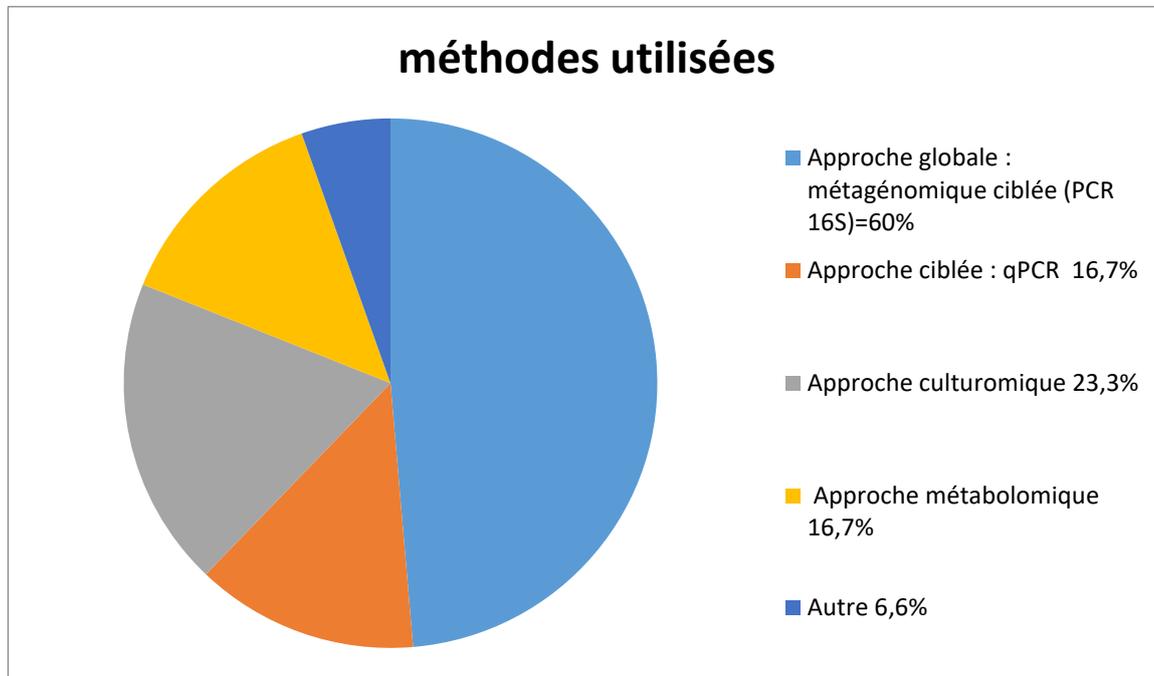
Types de microbiotes et prélèvements

Une seule étude (#1) s'est intéressée au microbiote oral avec des prélèvements salivaires et de plaque dentaire. Les 29 autres études (soit 96,7%) se sont intéressées au microbiote intestinal avec des prélèvements de selles, d'urine ou des biopsies.



Méthodes d'analyse:

60% des études ont utilisé une approche globale par métagénomique, 23,3% ont utilisé des techniques de cultures, 16,7% une PCR quantitative et 16,7% une approche métabolomique. Certaines études ont utilisé plusieurs techniques à la fois. La répartition précise est disponible dans le tableau C en annexe.



Sur les 18 études qui utilisent l'approche globale par métagénomique ciblée (PCR 16S) : on retrouve 9 techniques d'extraction différentes, 6 régions variables bactériennes différentes utilisées. Une seule étude (#24) a ciblé une région variable fongique. Il existe 3 techniques de séquençage différentes utilisées et 9 bases de données. Aucune étude n'a réalisé de contrôle de ses prélèvements en séquençant des témoins négatifs pour détecter le contaminome. *Tableau D en annexe, les données manquantes sont signalées par des points d'interrogations.*

Sur les 5 études qui utilisent l'approche métabolomique: le dosage des SCFA (short chain fatty acid) a été réalisé dans 2 études (#8, 11), le dosage des phénols et de l'ammoniac dans une étude (#8), le dosage des D-lactates urinaires dans une étude (#21) et le dosage de la calprotectine fécale dans 3 études (#19, 21, 24).

Sur les 7 études qui utilisent l'approche culturomique: aucune n'a utilisé les mêmes milieux de culture dans des conditions identiques de température et de durée d'incubation.

Pour le critère de jugement principal qui était la présence d'une dysbiose chez les sujets ayant un TND:

Sur les 30 études, 27 trouvent des différences significatives entre le microbiote des patients ayant un TND et celui des témoins et seulement 3 (#3, 21, 23) ne retrouvent aucune différence.

Concernant la **diversité alpha** qui représente la diversité intrabiotique (c'est le nombre d'espèces dans un même habitat ou biotope) : quinze études se sont intéressées à la diversité alpha. 2 études (#10, 25) ont trouvé une augmentation et 4 études (#1, 6, 27, 28) ont trouvé une diminution de diversité alpha chez les patients ayant un TND. Les neuf autres études n'ont trouvé aucune différence significative (#1, 2, 3, 14, 15, 16, 17, 23, 24, 26).

Modification des taxons:

Plusieurs études trouvent des différences significatives dans les quantités relatives (pour les études de métagénomique ciblée) ou absolues (pour les études en PCR quantitative) de bactéries retrouvées entre les patients et les témoins. *Pour plus de clarté une taxonomie bactérienne en annexe classe toute les bactéries citées dans cette revue.*

Les résultats sont cependant très contrastés entre les études. Si nous nous intéressons à un haut niveau de classification comme les Phylums, avec par exemple les bacteroidetes. Certaines études retrouvent une augmentation des bacteroidetes (#10, 25) d'autres trouvent une diminution (#1, 12, 17, 24), et d'autres encore ne retrouvent pas de différences significatives (#14, 15, 16, 23, 26, 27, 28). Si nous cherchons à compiler les données de ces études, nous nous apercevons qu'il n'y pas deux études qui utilisent à la fois la même méthode de prélèvements, d'analyse et la même base de données.

De plus certaines études ne donnent pas toutes les informations nécessaires à la réalisation de cette comparaison (*tableau D*). Il n'est donc pas possible de réaliser une méta-analyse. Certaines études ne citent que les bactéries pour lesquelles elles ont trouvé une différence, ne mentionnant pas toutes celles pour lesquelles la différence n'était pas significative. Le tableau des phylums ci-dessous cite les études retrouvant une augmentation ou une diminution pour chacun des phylums.

Les mêmes tableaux sont disponibles dans l'annexe pour les autres niveaux de taxonomie (tableau F).

Au niveau des phylums:

Phylums	Augmentation/ Diminution relative chez TND	Numéros des études
Bacteroidetes	Augmentation	10 et 25
	Diminution	1, 12, 17, 24
Firmicute	Augmentation	16 et 26
	Diminution	10, 14, 25
Proteobacteria	Augmentation	1, 25
	Diminution	26
Actinobacteria	Augmentation	14
	Diminution	1, 25
Fusobacteria	Diminution	10
Verrucomicrobia	Augmentation	26
	Diminution	10
Cyanobacteria	Diminution	26
Armatimonadetes	Diminution	26

Emergence de pathogènes : deux études (#4, 29) trouvent un plus haut taux de *C.perfingens* producteur de Béta2 toxine. Deux études se sont intéressées à *C.difficile* (#9, 19) et ne retrouvent aucune présence de toxine.

Changement des capacités métaboliques. Absence de différence retrouvée pour le D-lactate urinaire, les phénols et la calprotectine fécale. L'étude #8 trouve une augmentation de l'ammoniac et des SCFA mais l'étude #11 ne retrouve, elle, pas de différence significative pour les SCFA.

Concernant le critère de jugement secondaire:

Plusieurs études font des liens entre les modifications du microbiote observées et les échelles de sévérités du TND, mais le niveau de preuve et la comparabilité restent faibles puisque les méthodes utilisées pour l'étude du microbiote et les échelles de sévérité diffèrent. L'étude #1 retrouve une corrélation positive entre le score à l'ABC et l'augmentation des *Haemophilus spp* et de l'espèce *Rothia aeria*. L'étude #12 trouve une corrélation positive entre la gravité des manifestations autistiques à l'ADI et l'augmentation de *Desulfovibrio*. L'étude #19 trouve une corrélation (faible) entre la présence de *Clostridium spp* et la CARS lors de l'analyse multivariée. A l'inverse l'étude #25 ne trouve aucune corrélation entre la CARS et les différences de communauté bactérienne.

Concernant le TDAH, l'étude #15 trouve une association négative entre le score total au CPRS, le score index d'hyperactivité et le taux de *Faecalibacterium*. L'étude #28 trouve une corrélation entre les niveaux d'hyperactivité et la modification de l'alpha diversité mais pas de corrélation entre les symptômes cliniques pris en compte dans la CBCL et les modifications du microbiote.

Prise en compte des biais :

L'estimation du risque de biais grâce aux outils proposés par la Collaboration Cochrane était difficile à appliquer dans notre revue puisque aucune des études incluses ne rentre dans la catégorie des essais cliniques randomisés. Nous avons donc cherché d'autres outils pouvant mieux s'appliquer et nous avons évalué les biais grâce à la checklist de Hawker qui s'applique à des recherches qualitatives (145). *Tableau E en annexe*

Aucune des études ne présente un niveau de preuve important car ce sont toutes des études pilotes avec des populations dont la taille n'est pas justifiée et aucune ne contrôle ses méthodes. Il existe des biais majeurs avec par exemple, dans certaines études, l'exclusion des troubles gastro-intestinaux chez les témoins mais pas chez les patients ayant un TSA. Les patients et les témoins ne sont pas appariés sur l'âge alors que le microbiote est connu pour évoluer avec l'avancée en âge. De plus, le diagnostic du TND n'est pas réalisé de façon standardisée dans certaines études. Du fait de l'absence de publication de protocole avant étude il n'est pas possible de savoir si certains patients avec des résultats discordants ont été exclus des études.

Les biais de confusions semblent cependant être les plus conséquents dans ces études. L'alimentation connue pour avoir un impact majeur sur le microbiote n'a pas du tout été prise en compte dans 17 des études et sur les études restante seules 4 ont pris en compte l'alimentation réelle des patient à l'aide de journaux alimentaires, les autres n'ont pris en compte que l'existence de régime d'exclusion prescrit par un médecin ou d'allergies alimentaires sans prendre en compte le fait que beaucoup de patients ayant un TSA présentent une alimentation auto-restrictive du fait de nombreuses aversions alimentaires. D'autres facteurs importants comme le poids, le sexe, la prise d'antibiotiques ou de prébiotiques n'ont pas non plus été systématiquement pris en compte. *Tableau E en Annexe.*

En conclusion, sur les 30 études incluses, 27 trouvent des différences significatives entre le microbiote des patients ayant un TND et celui des témoins mais les résultats sont discordants entre les études. Il n'est pas possible de compiler les données pour réaliser une méta-analyse car les méthodes utilisées ne sont pas standardisées et diffèrent d'une étude à l'autre. Les 30 études prises individuellement ayant un faible niveau de preuve, il n'est pas possible de conclure sur l'existence d'une dysbiose dans les TND.

V Discussion sur les résultats

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur le sujet très médiatisé de l'existence d'une dysbiose dans les troubles neurodéveloppementaux. Si les publications sur le sujet se multiplient, il s'agit pour l'instant principalement de revues ou d'études pilotes présentant une faible validité interne et des méthodes non standardisées ne permettant pas une compilation des résultats par une méta-analyse. Si le sujet présente un côté fascinant il est surprenant de voir que les travaux actuels ne prennent pas en compte un biais aussi important que celui de la sélectivité alimentaire chez les patients autistes.

Notre travail présente lui aussi plusieurs limites. Nous avons réalisé une revue systématique brève et n'avons pas pu prendre le temps d'interpeller les auteurs pour les données manquantes, le travail d'extraction ainsi que l'évaluation des biais par la checklist d'Hawker ont été contrôlés mais n'ont pas été entièrement doublés. Nos recherches n'ont pas permis de trouver dans la littérature grise les études en cours ou non publiées puisque il n'y a pas de déclaration au préalable des protocoles. Mais il semble peu probable que cela nous aurait permis d'obtenir des études avec un meilleur niveau de preuve. Enfin nous avons choisi d'exclure les études médicamenteuses sur les antibiotiques et les probiotiques de notre article, à la fois parce que des revues systématiques de bonne qualité ont déjà été réalisées sur le sujet et parce que l'effet montré dans ces études est faible avec à nouveau de nombreux biais ne permettant pas un niveau de preuve suffisant pour réaliser une recherche de médiateur (146). On ne peut pas conclure que l'efficacité d'un traitement probiotique chez des patients ayant un TND signe directement l'existence d'une dysbiose sans faire de biais d'inférence.

Notre travail permet de conclure qu'il n'y a pour l'instant pas de faits solides soutenant l'existence d'une dysbiose chez les patients ayant un TND. Cela permet de s'extraire de la fascination que peut avoir cette hypothèse pour tenir une position plus tranquille face aux familles de patients. Le sujet est particulièrement médiatisé ces dernières années et semble trouver un écho important auprès des familles. Lors d'une discussion avec le Dr Mathias WINTER, doctorant en Anthropologie médicale, celui-ci évoquait qu'un des aspects essentiels du succès des théories autour du microbiote est qu'il est qualifié de « 2^{ème} cerveau ». La sociologie récente (travaux de A. Ehrenberg par exemple) a étudié comment les neurosciences viennent proposer un récit sur la nature humaine qui est socialement valorisé car il renforce deux choses essentielles : notre individualité et notre autonomie. Le cerveau est un organe à la fois intérieur à nous-mêmes (dans notre boîte crânienne) et extérieur (puisqu'il « décide » à notre insu). Mais le point essentiel de la vulgarisation des neurosciences ce n'est pas de dire « votre cerveau décide à votre place qui vous êtes », mais « nous pouvons agir sur notre cerveau ». Autrement dit, nous pouvons décider qui nous sommes. Les théories sur le microbiote vont dans le même sens : le microbiote est un "2^{ème} cerveau" dans notre ventre qui influence notre comportement MAIS nous avons un pouvoir d'action dessus et donc nous sommes responsables de ce que nous voulons être. Dans le cas des troubles neurodéveloppementaux, les familles se sentent souvent impuissantes face aux troubles. La théorie d'un impact du microbiote dans ces troubles pourrait redonner un sentiment de contrôle aux familles. Il faut donc pouvoir intégrer ces paramètres à nos pratiques.

Pour rester dans un esprit d'evidence based medicine, il faudrait donc pouvoir s'articuler entre 3 axes : notre expérience de clinicien, l'absence actuelle de fait scientifique probant d'un lien entre dysbiose et TND et le point de vue des patients en prenant en compte leur culture et croyances. Aborder la question du microbiote et des régimes dans les TND pourrait aussi être l'occasion de mettre ou remettre au travail la question des troubles alimentaires chez ces patients. Par ce biais pourraient être abordées d'autres manières de travailler la diversification alimentaire, l'alimentation, via des ateliers sensoriels ou des prises en charge comportementales par exemple.

VI Conclusion

Les troubles neurodéveloppementaux tels que le trouble du spectre autistique et le déficit d'attention avec ou sans hyperactivité sont un enjeu de santé publique mais leur étiologie est à ce jour encore peu connue. L'une des hypothèses étiologiques récente est celle d'une dysbiose intestinale. Cette hypothèse a fait l'objet, en 5 ans seulement, de plus de 500 publications dans la littérature scientifique. Les attentes importantes en termes de traitement des familles ayant un enfant avec des troubles neurodéveloppementaux et la forte médiatisation sur le sujet du microbiote, nous ont amené à réaliser une revue de littérature systématique selon les critères PRISMA pour mieux connaître les faits scientifiques actuels. Un premier résultat a été que la moitié des publications sont des revues narratives cherchant à expliquer la physiopathologie de certains troubles neurodéveloppementaux avec une dysbiose amenant à de potentiels dysfonctionnements de l'axe microbiote-intestin-cerveau. Nous avons brièvement synthétisé ces hypothèses prometteuses. Puis, nous avons poursuivi notre travail sur un double screening systématique et une extraction des données des études originales retenues comparant le microbiote des sujets avec un TND avec celui de sujet sans TND. Les résultats étaient hétérogènes et la plupart du temps de faible niveau de preuve. Les études étaient en effet de faible puissance et les biais méthodologiques nombreux. Il y avait notamment dans la plupart des études un manque de données concernant les critères d'inclusion et d'exclusion des populations choisies et concernant l'établissement du diagnostic. Les biais de confusion tels que des régimes alimentaires concomitants étaient par ailleurs rarement contrôlés. Par ailleurs, le manque de standardisation des méthodes d'analyse et de prélèvement du microbiote a rendu la synthèse de l'extraction des données difficiles et ne permettait pas une méta-analyse.

Pour obtenir des résultats avec un meilleur niveau de preuve, des experts ont souligné l'importance de mettre en place des études avec des effectifs suffisant permettant de prendre en compte les nombreux facteurs co-interagissant avec le microbiote (ex : le mode de délivrance, l'allaitement, les maladies infantiles, l'alimentation, les prises d'antibiotique et de probiotique). Des études, avec une méthodologie permettant de mieux répondre à la question d'une dysbiose dans des troubles tels que le trouble du spectre autistique sont en cours. Ces études ou d'autres chercheront également à répondre à la question d'une potentielle dysbiose qualitative avec, par exemple, l'étude des facteurs influençant la perméabilité intestinale pour corroborer les hypothèses l'axe microbiote-intestin-cerveau. Ces recherches pourraient permettre d'améliorer la prévention secondaire de ces troubles mais aussi potentiellement permettre une prévention primaire si les hypothèses les plus récentes au sujet du lien entre les troubles neurodéveloppementaux et des facteurs infectieux ou inflammatoire au cours de la grossesse sont corroborées.

Malgré des recherches prometteuses, il n'existe pas de preuve à ce jour sur une dysbiose dans les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents (TSA et TDAH). L'état actuel des connaissances n'est pas suffisant pour conseiller aux familles une analyse du microbiote en dehors d'une inclusion dans un protocole de recherche. L'accessibilité à ce type d'analyse est pourtant croissante tout comme la commercialisation de potentiels traitements tels que les prébiotiques. Il est alors important pour chaque praticien, d'avoir les faits scientifiques actuels en tête et ne pas se laisser trop fasciner par les hypothèses de recherche non corroborées pour pouvoir informer et orienter au mieux les jeunes patients et leurs familles tout en respectant leurs croyances et volontés.

La réalisation d'une revue de littérature systématique sur ce sujet particulièrement en vogue, avec des données publiées s'accroissant de plus en plus rapidement, nous a permis de mettre en application une démarche scientifique, apprise surtout théoriquement au cours des études médicales et de faire l'expérience de toute son importance et pour une pratique clinique et pour une recherche de qualité. Ce processus de revue systématique a également renforcé nos compétences de travail en équipe pluridisciplinaire, nous a permis d'élargir notre réseau professionnel et de nous ouvrir à d'autres spécialités comme la microbiologie. La psychiatrie a toute sa place dans la médecine moderne d'aujourd'hui intégrant les faits et les connaissances scientifiques. Le défi des psychiatres de demain sera probablement d'apprendre à intégrer des connaissances

scientifiques de plus en plus pointues à une pratique clinique qui doit rester humaine, empathique et authentique, centrée sur les attentes et les besoins du patient et de sa famille.



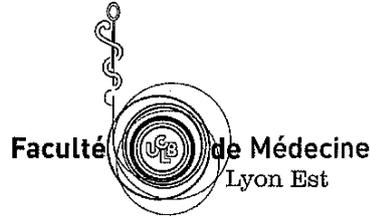
Nom, prénom du candidat : SEVIL, Marine

CONCLUSIONS

Les troubles neuro-développementaux tels que le trouble du spectre autistique et le déficit d'attention avec ou sans hyperactivité sont un enjeu de santé publique mais leur étiologie est à ce jour encore peu connue. Une des hypothèses étiologiques récente est celle d'une dysbiose intestinale. Cette hypothèse a été depuis seulement 5 ans le sujet de plus de 500 publications dans la littérature scientifique. Les attentes importantes en termes de traitement des familles ayant un enfant avec des troubles neuro-développementaux tels que le trouble du spectre autistique et la forte médiatisation sur le sujet du microbiote, nous ont amené à réaliser une revue de littérature systématique selon les critères PRISMA pour mieux connaître les faits scientifiques actuels. Un premier résultat a été que la moitié des publications sont des revues narratives cherchant à expliquer la physiopathologie de certains troubles neuro-développementaux avec une dysbiose amenant à de potentiels dysfonctionnement de l'axe microbiote-intestin-cerveau. Nous avons brièvement synthétisé ces hypothèses prometteuses. Puis, nous avons poursuivi notre travail sur un double screening systématique et une extraction des données des études originales retenues comparant le microbiote des sujets avec un TND avec celui de sujet sans TND. Les résultats étaient hétérogènes et la plupart du temps de faible niveau de preuve. Les études étaient en effet de faible puissance et les biais méthodologiques nombreux. Il y avait notamment dans la plupart des études un manque de données concernant les critères d'inclusion et d'exclusion des populations choisies et concernant l'établissement du diagnostic. Les biais de confusion tels que des régimes alimentaires concomitants étaient par ailleurs rarement contrôlés. Par ailleurs, le manque de standardisation des méthodes d'analyse et de prélèvement du microbiote a rendu la synthèse de l'extraction des données difficiles et ne permettait pas une méta-analyse.

Pour obtenir des résultats avec un meilleur niveau de preuve, des experts ont souligné l'importance de mettre en place des études avec des effectifs suffisant permettant de prendre en compte les nombreux facteurs co-interagissant avec le microbiote (ex : le mode de délivrance, l'allaitement, les maladies infantiles, l'alimentation, les prises d'antibiotique et de probiotique). Des études, avec une méthodologie permettant de mieux répondre à la question d'une dysbiose dans des troubles tels que le trouble du spectre autistique sont en cours. Ces études ou d'autres chercheront également à répondre à la question d'une potentielle dysbiose qualitative avec, par exemple, l'étude des facteurs influençant la perméabilité intestinale pour corroborer les hypothèses l'axe microbiote-intestin-cerveau. Ces recherches pourraient permettre d'améliorer la prévention secondaire de ces troubles mais aussi potentiellement permettre une prévention primaire si les hypothèses les plus récentes au sujet du lien entre les troubles neuro-développementaux et des facteurs infectieux ou inflammatoire au cours de la grossesse sont corroborées.

Malgré des recherches prometteuses, il n'existe pas de preuve à ce jour sur une dysbiose dans les troubles neuro-développementaux les plus fréquents (TSA et TDAH). L'état actuel des connaissances n'est pas suffisant pour conseiller aux familles une analyse du microbiote en dehors d'une inclusion dans un protocole de recherche.



L'accessibilité à ce type d'analyse est pourtant croissants tout comme la commercialisation de potentiel traitements tels que les prébiotiques. Il est alors important pour chaque praticien, de pouvoir avoir ces faits scientifiques actuels en tête et ne pas se laisser soi-même trop fasciner par des hypothèses de recherche non corroborées pour informer et orienter au mieux ses jeunes patients et leurs familles tout en respectant leurs croyances et volonté.

La réalisation d'une revue de littérature systématique sur ce sujet particulièrement en vogue, avec des données publiées s'accroissant de plus en plus rapidement, nous a permis de mettre en application une démarche scientifique, apprise surtout théoriquement au cours des études médicales et de faire l'expérience de toute son importance et pour une pratique clinique et pour une recherche de qualité. Ce processus de revue systématique a également renforcé nos compétences de travail en équipe pluridisciplinaire, nous a permis d'élargir notre réseau professionnel et de nous ouvrir à d'autres spécialités comme la microbiologie. La psychiatrie a toute sa place dans la médecine moderne d'aujourd'hui intégrant les faits/ connaissances scientifiques. Le défi des psychiatres de demain sera probablement d'apprendre à intégrer des connaissances scientifiques de plus en plus pointues à une pratique clinique qui doit rester humaine, empathique et authentique, centrée sur les attentes et les besoins du patient et de sa famille.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

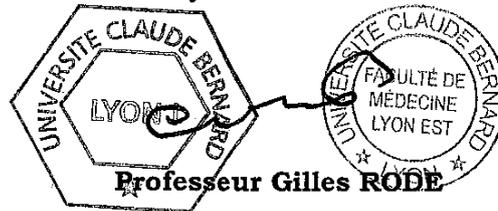
Signature

Michel Geoffroy

Vu :

Pour Le Président de l'Université

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 26 SEP. 2018

VIII ANNEXE

Tableau A

numéro de l'étude	nom de l'étude	Auteurs	type de TND étudié
1	Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls	Qiao et al (2018)	TSA
2	Analysis of the Duodenal Microbiome in Autistic Individuals: Association With Carbohydrate Digestion	Kushak et al (2017)	TSA
3	Comparison of Fecal Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorders and Neurotypical Siblings in the Simons Simplex Collection	Son et al (2015)	TSA
4	Detection of Clostridium perfringens toxin genes in the gut microbiota of autistic children	Finegold et al (2017)	TSA
5	Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children	Parracho et al (2005)	TSA
6	Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders	Kang et al (2017)	TSA
7	Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms	Rose et al (2018)	TSA
8	Elevated Fecal Short Chain Fatty Acid and Ammonia Concentrations in Children with Autism Spectrum Disorder	Wang et al (2012)	TSA
9	Fecal lactoferrin and Clostridium spp. in stools of autistic children	Martirosian et al (2010)	TSA
10	Fecal Microbiota and Metabolome of Children with Autism and Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified	De Angelis et al (2013)	TSA
11	Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity	Adams et al (2011)	TSA
12	Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia	Tomova et al (2014)	TSA
13	Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism	Finegold et al (2002)	TSA
14	Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation	Aarts et al (2017)	TDAH
15	Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder	Jiang et al (2018)	TDAH
16	Gut Microbial Dysbiosis in Indian Children with Autism Spectrum Disorders	Pulikkan et al (2018)	TSA
17	Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances	Williams et al (2011)	TSA
18	Increased abundance of Sutterella spp. And Ruminococcus torques in feces of children with autism spectrum disorder	Wang et al (2013)	TSA
19	Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders	lovene et al (2016)	TSA
20	Low Relative Abundances of the Mucolytic Bacterium Akkermansia muciniphila and Bifidobacterium spp. In Feces of Children with Autism	Wang et al (2011)	TSA
21	Maladaptive Behavior and Gastrointestinal Disorders in Children with Autism Spectrum Disorder	Pusponegoro et al (2015)	TSA
22	Microbiota–Gut–Brain Axis: Yeast Species Isolated from Stool Samples of Children with Suspected or Diagnosed Autism Spectrum Disorders and In Vitro Susceptibility Against Nystatin and Fluconazole	Kantarcioğlu et al (2015)	TSA
23	Molecular Characterisation of Gastrointestinal Microbiota of Children With Autism (With and Without Gastrointestinal Dysfunction) and Their Neurotypical Siblings	Gondalia et al (2012)	TSA

24	New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders	Strati et al (2017)	TSA
25	Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children	Finegold et al (2010)	TSA
26	Rapid Assessment of Microbiota Changes in Individuals with Autism Spectrum Disorder Using Bacteria-derived Membrane Vesicles in Urine	Lee et al (2017)	TSA
27	Reduced Incidence of Prevotella and Other Fermenters in Intestinal Microflora of Autistic Children	Kang et al (2013)	TSA
28	Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD	Prehn-Kristensen et al (2018)	TDAH
29	Toxin profile of fecal Clostridium perfringens strains isolated from children with autism spectrum disorders	Góra et al (2018)	TSA
30	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	Williams et al (2012)	TSA

Tableau B1

		type de TND étudié	nombre de patient TND	type et nombre de contrôle: Fratrie (F) ou contrôles sains (CS)	AGES (ans)
#	Auteurs				
1	Qiao et al (2018)	TSA	32	CS 27	7 à 14
2	Kushak et al (2017)	TSA	21	CS19	TSA 14,43 (DS 1,07)/ CS 16,05 (DS 1,25)
3	Son et al (2015)	TSA	59	F 44	7 à 14
4	Finegold et al (2017)	TSA	33	CS 13	2 à 9
5	Parracho et al (2005)	TSA	58	F 12/ CS 10	TSA 3 à 16 / F 2 à 10/ CS 3 à 12
6	Kang et al (2017)	TSA	21	CS 23	4 à 17
7	Rose et al (2018)	TSA	50	CS 41	3 à 12
8	Wang et al (2012)	TSA	23	F 22/ CS 9	3 à 18
9	Martirosian et al (2010)	TSA	41	CS 10	3 à 18
10	De Angelis et al (2013)	TSA	20	F 10	4 à 10
11	Adams et al (2011)	TSA	58	CS 39	2,5 à 18
12	Tomova et al (2014)	TSA	10	F 9 /CS 10	TSA 2 à 9 // F 5 à 17 // CS 2 à 11
13	Finegold et al (2002)	TSA	13	CS 8	??
16	Pulikkan et al (2018)	TSA	30	F 24	3 à 16
17	Williams et al (2011)	TSA	15	CS 7	3 à 5
18	Wang et al (2013)	TSA	23	F 22/ CS 9	??
19	Iovene et al (2016)	TSA	47	CS 33	TSA 6,0 (DS 2,8) // CS 7,3 (DS 3,1)
20	Wang et al (2011)	TSA	23	F 22/ CS 9	??
21	Pusponegoro et al (2015)	TSA	225	CS 66	2 à 10

22	Kantarcioglu et al (2015)	TSA	415 (+ 1555 étude rétrospective)	CS 403	CS 2 à 18 TSA 1 à 18
23	Gondalia et al (2012)	TSA	51	F 53	2 à 12
24	Strati et al (2017)	TSA	40	CS 40	TSA 11,1 (DS 6,8) //CS 9,2 (DS 7,9)
25	Finegold et al (2010)	TSA	33	F 7 / CS 8	2 à 13
26	Lee et al (2017)	TSA	20	CS 28	TSA (22,4 DS 4,9) /CS 21,1 (DS 9,5)
27	Kang et al (2013)	TSA	20	CS 20	3 à 16
29	Góra et al (2018)	TSA	29	CS 17/ PATIENTS OBÈSE 24	3,5 à 18
30	Williams et al (2012)	TSA	23	CS 9	3 à 10

Tableau B2

#	Auteurs	type de TND étudié	nombre de patient TND	type et nombre de contrôle: Fratrie (F) ou contrôles sains (CS)	AGES (ans)
14	Aarts et al (2017)	TDAH	19	F 21 /CS 39	TDAH: 19,5 (DS 2,5) CS+F : 27,1 (DS 14,3)
15	Jiang et al (2018)	TDAH	51	CS 32	6 à 10
28	Prehn-Kristensen et al (2018)	TDAH	14	CS 17	TDAH : 11,9 CS: 13,1

Tableau C1

	métagénomique ciblée (PCR 16S)	Approche ciblée : qPCR	Approche culturomique	Approche métabolomique	Autres	type de prélèvements
#						
1	x					salive et plaques dentaires
2	x					biopsie
3		x				selles
4			x			selles
5					FISH	selles
6	x					selles
7	x					selles
8				x		selles
9			x			selles
10	x		x			selles
11			x	x		selles
12					PCR non quantitative	selles
13	x					selles
16	x					selles
17	x	x				biopsie
18		x				selles
19			x	x		selles
20		x				selles
21				x		selles et urines
22			x			selles
23	x					selles
24	x			x		selles
25	x					selles
26	x					urine
27	x	x				selles
29			x			selles
30	x					biopsie

Tableau C1

	métagénomique ciblée (PCR 16S)	Approche ciblée : qPCR	Approche culturomique	Approche métabolomique	Autres	type de prélèvements
14	x					selles
15	x					selles
28	x					selles

Tableau D

	Techniques d'extraction	Régions variables ciblées	techniques de séquençage	Bases de données
#				
1	OMEGA-soil DNA kit (OmegaBio-Tek, USA)	V3-V4	Illumina MiSeq Platform	ORAL Micorbiota Database
2	Mo Bio DNA Isolation kit (Mo Bio Laboratories, Inc, Carlsbad, CA)	primary sequence of E.coli	454 pyrosequencing	GreenGenes
3	ZR Fecal DNA miniPre (Zymo Research Corporation, Irvine, CA)	v1-v2 et v1-v3	illumina MiSeq Platform	Silva
6	Powersoil DNA extraction kit	v2-v3	454 pyrosequencing	Greengenes
7	Powersoil DNA isolation kit (Mobio)	v3-v4	Illumina MiSeq Platform	Greengene
10	FastDNA Pro Soil-Direct Kit (MP Biomedicals, CA,, USA)	v1-v3	bTEFAP (bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing)	????
13	QIAamp DNA Mini kit (Qiagen)	position 8 et 1485 de E.coli	ABI 377 Sequencer (Applied Biosystems)	RDP et GenBank
16	QIAamp Stool Mini Kit (Qiagen, CA, USA)	V3	Illumina MiSeq Platform	Greengenes
17	???	V2	454 Pyrosequencing	Greengene et NCBI
23	QIAamp DNA stool mini kit, (Qiagen, Hilden, Germany)	???	454 Pyrosequencing	???
24	FastDNA SPIN Kit for feces (MP Biomedicals, Santa Ana, CA, USA)	V3-V5 et ITS1	454 pyrosequencing	UNITE Fungal ITS database and Greengene and GenBank
25	QIAamp DNA stool mini kit (Qiagen)	???	bTEFAP	RDP2
26	PowerSoil DNA Isolation kit (Mobio, USA)	V3-V4	Illumina MiSeq Platform	GreenGenes
27	QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, CA)	V2-V3	bTEFAP	SSURef
30	????	v2	pyrosequencing	RDP

#	Techniques d'extraction	Régions variables ciblées	techniques de séquençage	Bases de données
14	DNeasy Blood and Tissue Kit (Qiagen, Venlo, The Netherlands)	V3-V4	454 pyrosequencing	KEGG
15	QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen; Hilden, Germany)	V3-V4	Illumina MiSeq platform	???
28	FastDNATM SPIN KIT FOR SOIL (Qbiogene, Carlsbad, CA, USA)	V1-V2	Illumina MiSeq Platform	???

Tableau E

Risque de biais faible	-
Risque de biais imprécis	?
Risque de biais important	+

#	Auteurs	méthode diagnostique du TND	sexe	BMI	journal alimentaire	Antibiotique Antifongique	pré ou probiotique	Score de Hawker
1	Qiao et al (2018)	+	-	-	+	+	+	+
2	Kushak et al (2017)	+	-	+	+	+	+	+
3	Son et al (2015)	-	-	-	-	-	-	+
4	Finegold et al (2017)	+	-	+	+	+	+	+
5	Parracho et al (2005)	+	-	+	+	?	-	+
6	Kang et al (2017)	+	-	+	+	-	-	+
7	Rose et al (2018)	-	-	+	-	-	-	+
8	Wang et al (2012)		-	+	-	-	-	+
9	Martirosian et al (2010)	+	-	+	+	+	+	+
10	De Angelis et al (2013)	-	-	+	+	-	-	+
11	Adams et al (2011)	+	-	+	+	-	-	+
12	Tomova et al (2014)	-	-	+	+	-	+	+
13	Finegold et al (2002)	?	+	+	+	-	+	+
16	Pulikkan et al (2018)		-	-	-	-	?	+
17	Williams et al (2011)	-	-	+	+	+	+	+
18	Wang et al (2013)	+	+	+	+	+	+	+
19	Iovene et al (2016)	-	-	-	+	+	+	+
20	Wang et al (2011)	+	-	+	+	-	-	+
21	Pusponogoro et al (2015)	+	-	-	+	+	+	+
22	Kantarcioglu et al (2015)	+	-	+	+	-	?	+
23	Gondalia et al (2012)	+	-	+	+	-	-	+
24	Strati et al (2017)	-	-		+	-	-	+
25	Finegold et al (2010)	+	-	+	+	-	-	+
26	Lee et al (2017)	+	-		+	-	-	+
27	Kang et al (2013)	-	-	+	+	-	-	+
29	Góra et al (2018)	+	+	+	+	+	+	+
30	Williams et al (2012)	-	-	+	+	+	+	+

14	Aarts et al (2017)		-	-	+	+	+	+
15	Jiang et al (2018)		-	-	-	+	-	+
28	Prehn-Kristensen et al (2018)		-	-	+	-	+	+

Tableau F

Au niveau des ordres, classes et familles:

Ordre/classes/familles	Diminution ou augmentation	Numéros d'études
Verrucomicrobiaceae	augmentation	26
Sphingomonadaceae	Diminution	26
Rhizobiaceae	Diminution	26
Alcaligenaceae	Diminution	15
Neisseriaceae	Augmentation	28
Moraxellaceae	Augmentation	15
Xanthomonadaceae	Augmentation	15
Bacteroidaceae	Augmentation	7 et 28
Prevotellaceae	Augmentation	7
	Diminution	16 et 22
Porphyromonadaceae	Diminution	28
Clostridiales	Augmentation	17,13
	Diminution	14
Streptococcaceae	Augmentation	26
Peptostreptococcaceae	Augmentation	15
Peptococcaceae	Augmentation	15
Clostridiaceae	Augmentation	26
Ruminococcaceae	Augmentation	7 et 17
Catabacteriaceae	Diminution	28
Eubacteriaceae	Augmentation	26
Lachnospiraceae	Augmentation	7 et 12
Veillonellaceae	Diminution	27

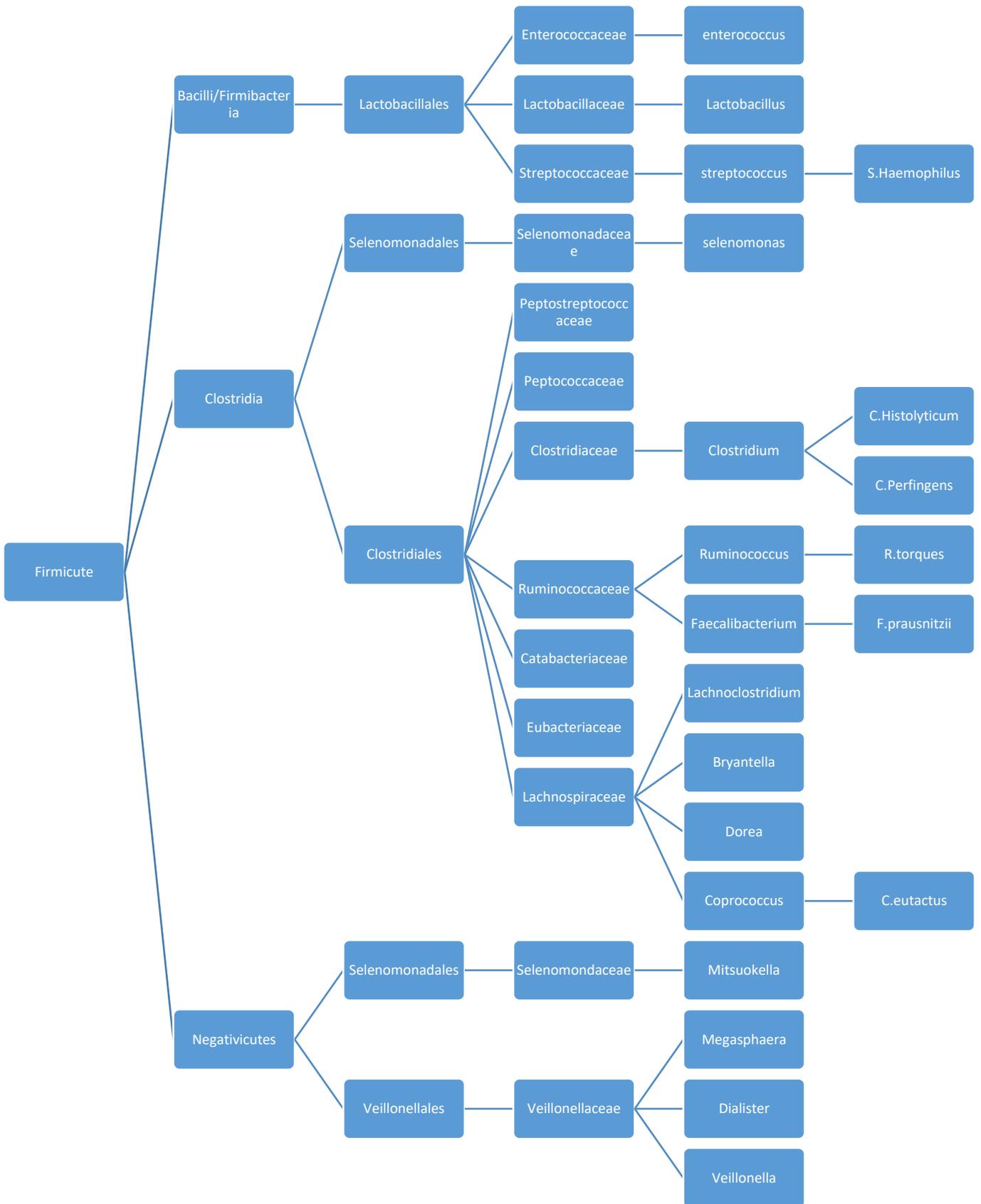
Au niveau du genre:

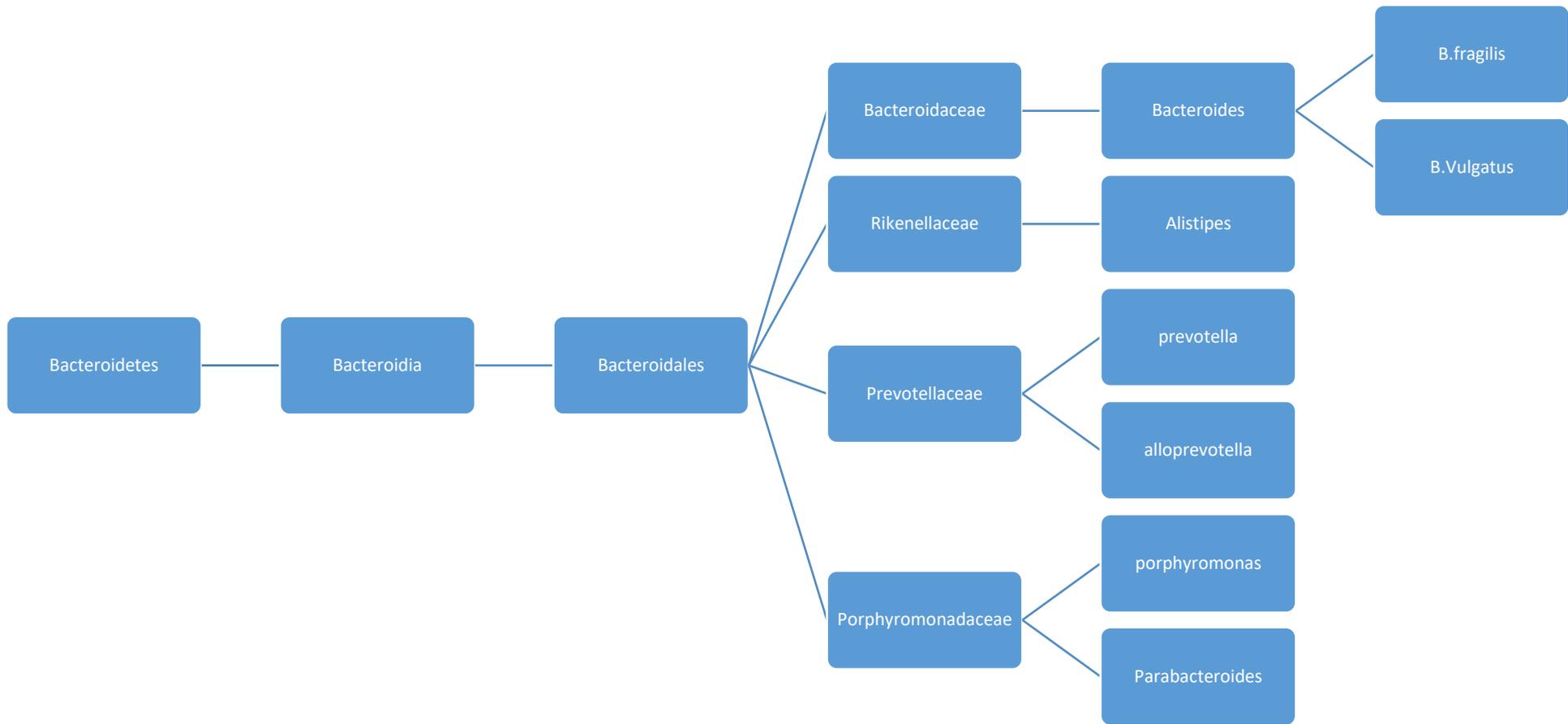
Genre	Augmentation ou Diminution	Numéro d'étude
Bifidobacterium	A	14 et 16
	D	11 et 20
Rhodococcus	A	26
Corynebacterium	A	24
Actinomyces	D	1
Collinsella	A	24
Fusobacterium	D	1
Akkermansia	A	26
Sphingomonas	D	26
Agrobacterium	D	26
Sutterella	A	18.30
	D	15
Archomobacter	D	26
Burkholderia	A	2
Roseateles	D	26
Neisseria	D	2
Halomonas	A	26

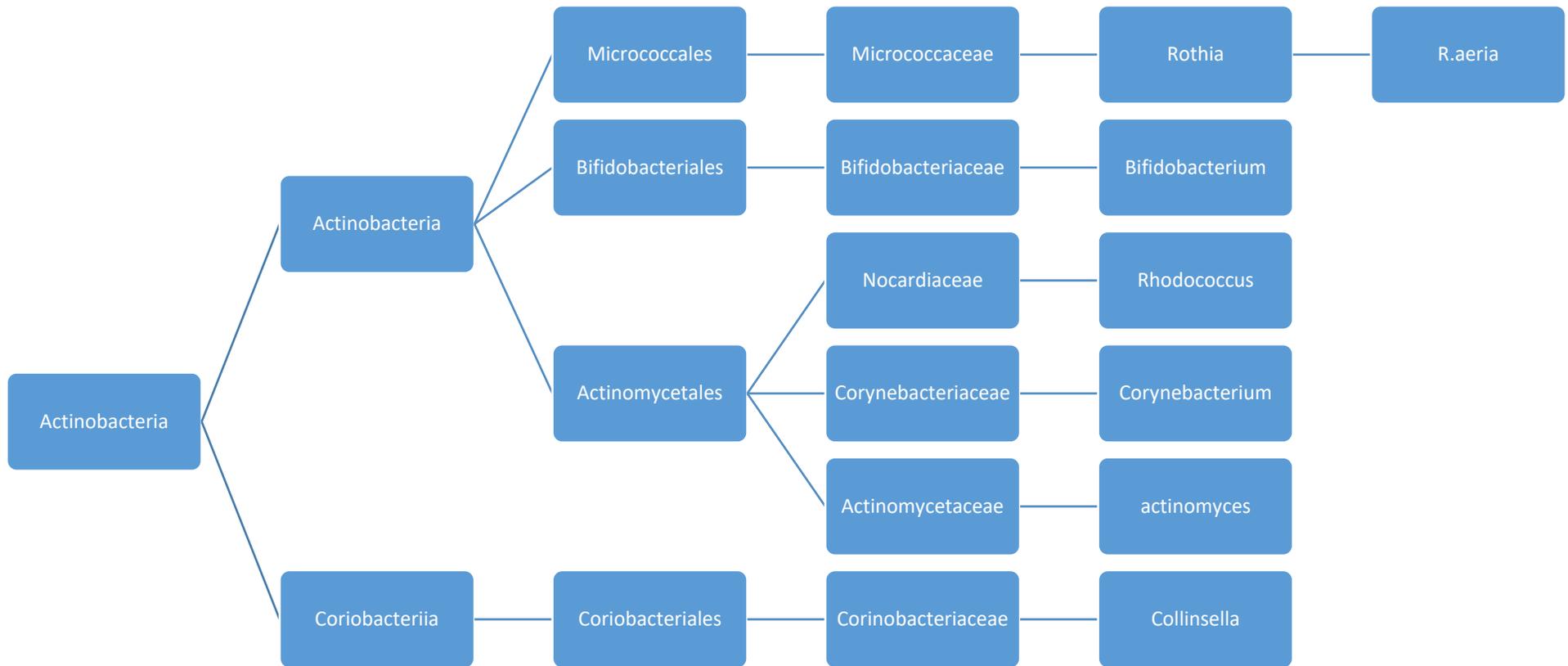
Pseudomonas	D	26
Haemophilus	D	6
Alistipes	D	24
Prevotella	D	1.6.27
Alloprevotella	D	1
Porphyromonas	D	1
Parabacteroides	D	24
Enterococcus	D	11
Lactobacillus	A	11.12.16.24
Streptococcus	A	26
Dialister	D	15.24
Selenomonas	D	1
Clostridium	A	9
Faecalibacterium	D	6.15
Lachnoclostridium	D	15
Dorea	A	24
Coprococcus	D	27
Mitsuokella	A	16
Megasphaera	A	16
Veillonella	D	24
Ruminococcus	A	13

Au niveau des espèces:

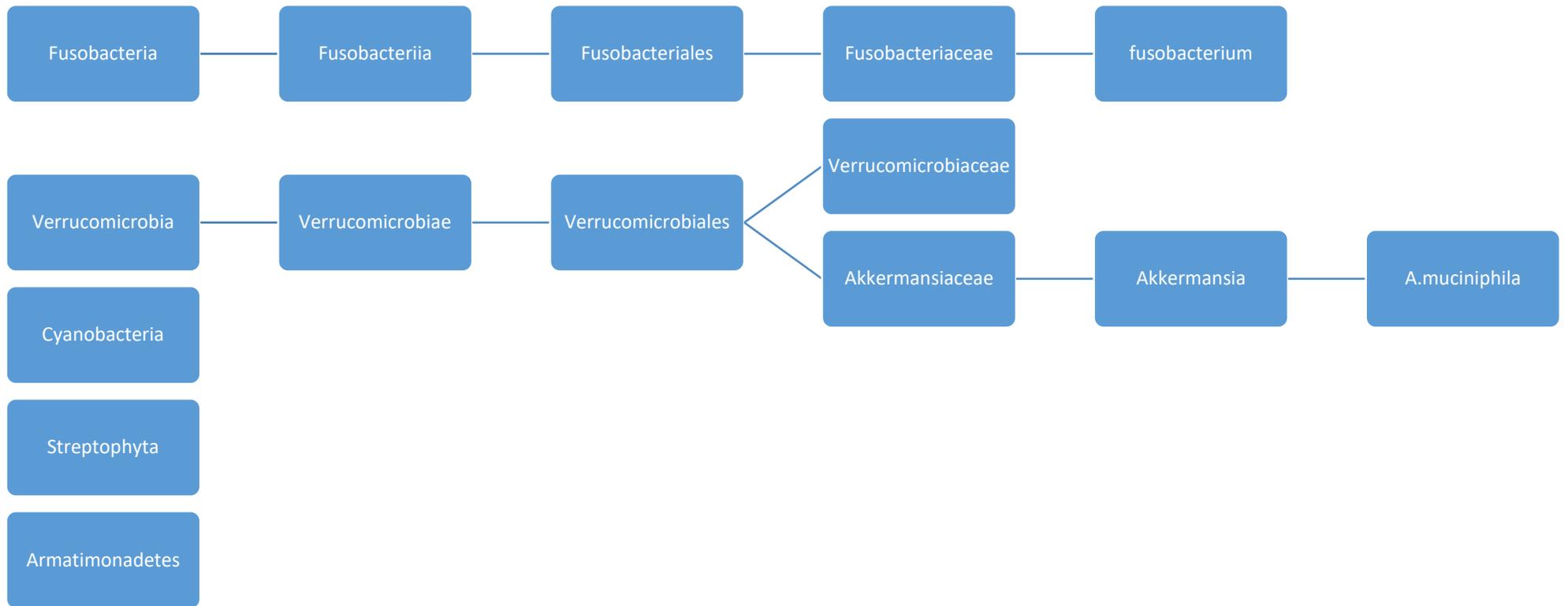
Espèce	Augmentation ou diminution	No d'étude
A.muciniphila	D	20
Enterobacter.cloacae	D	11
E.coli	D	2
Klesbiella.oxytoca	D	11
B.fragilis	A	20
S.haemophilus	A	1
R.torques	A	18
C.perfingens	A	4
C.histolyticum	A	5











VII BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cité 18 mai 2018]. Disponible sur: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/437815624>
3. trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_-_argumentaire.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_-_argumentaire.pdf
4. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner Review: What have we learnt about the causes of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*. 1 janv 2013;54(1):3-16.
5. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenetics* [Internet]. 30 janv 2016 [cité 6 oct 2018];2(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4856164/>
6. Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, et al. Gene × Environment Interactions in Autism Spectrum Disorders: Role of Epigenetic Mechanisms. *Front Psychiatry* [Internet]. 4 août 2014 [cité 6 oct 2018];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120683/>
7. Dall'Aglio L, Muka T, Cecil CAM, Bramer WM, Verbiest MMPJ, Nano J, et al. The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 nov 2018;94:17-30.
8. La révolution métagénomique [Internet]. CNRS Le journal. [cité 6 oct 2018]. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/la-revolution-metagenomique>
9. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. [cité 20 sept 2018]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ijnp/advance-article/doi/10.1093/ijnp/pyy067/5067516>
10. Mukherjee S, Joardar N, Sengupta S, Sinha Babu SP. Gut microbes as future therapeutics in treating inflammatory and infectious diseases: Lessons from recent findings. *J Nutr Biochem*. 1 nov 2018;61:111-28.
11. Veenstra-VanderWeele J, Warren Z. Intervention in the Context of Development: Pathways Toward New Treatments. *Neuropsychopharmacology*. janv 2015;40(1):225-37.
12. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
13. les indices d'efficacite [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.jle.com/download/met-275938-les_indices_defficacite--W8SbPn8AAQEAAfif@8oAAAAA-a.pdf
14. Aristote | bacteriologyimmunologyandparasitology [Internet]. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <https://bacteriologyimmunologyandparasitology.wordpress.com/tag/aristote/>

15. Microbiologie. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiologie&oldid=148312293>
16. Martin TC, Visconti A, Spector TD, Falchi M. Conducting metagenomic studies in microbiology and clinical research. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 4 août 2018 [cité 21 sept 2018]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9209-9>
17. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine [Internet]. [cité 6 oct 2018]. Disponible sur: <http://dridk.me/metagenomique.html>
18. Claesson MJ, Clooney AG, O'Toole PW. A clinician's guide to microbiome analysis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2017;14(10):585-95.
19. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* [Internet]. 19 août 2016 [cité 21 sept 2018];14(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991899/>
20. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 4 mars 2010;464(7285):59-65.
21. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Cell*. 24 févr 2006;124(4):837-48.
22. The Normal Bacterial Flora of Humans [Internet]. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.textbookofbacteriology.net/normalflora.html>
23. Voigt AY, Costea PI, Kultima JR, Li SS, Zeller G, Sunagawa S, et al. Temporal and technical variability of human gut metagenomes. *Genome Biol* [Internet]. 2015 [cité 6 oct 2018];16(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416267/>
24. Clooney AG, Fouhy F, Sleator RD, O'Driscoll A, Stanton C, Cotter PD, et al. Comparing Apples and Oranges?: Next Generation Sequencing and Its Impact on Microbiome Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 5 févr 2016 [cité 22 sept 2018];11(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746063/>
25. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I, Bower C, Zhao Q, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2013;208(3):226.e1-226.e7.
26. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 21 mai 2014;6(237):237ra65.
27. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation. *PLoS ONE* [Internet]. 26 août 2008 [cité 21 sept 2018];3(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2516597/>
28. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 1 avr 2008;159(3):187-93.
29. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the Infant Microbiome Community Structure and Function Across Multiple Body Sites and in Relation to Mode of Delivery. *Nat Med*. mars 2017;23(3):314-26.

30. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
31. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. mars 2016;22(3):250-3.
32. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 15 juin 2016;8(343):343ra82.
33. Levin AM, Sitarik AR, Havstad SL, Fujimura KE, Wegienka G, Cassidy-Bushrow AE, et al. Joint effects of pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity. *Sci Rep [Internet]*. 25 août 2016 [cité 21 sept 2018];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997337/>
34. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2012;13(10):701-12.
35. Purushe J, Fouts DE, Morrison M, White BA, Mackie RI, Coutinho PM, et al. Comparative Genome Analysis of *Prevotella ruminicola* and *Prevotella bryantii*: Insights into Their Environmental Niche. *Microb Ecol*. 1 nov 2010;60(4):721-9.
36. Costea PI, Hildebrand F, Arumugam M, Bäckhed F, Blaser MJ, Bushman FD, et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nat Microbiol*. janv 2018;3(1):8-16.
37. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 7 oct 2011;334(6052):105-8.
38. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 23 janv 2014;505(7484):559-63.
39. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. nov 2016;65(11):1812-21.
40. Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *Presse Médicale*. 1 janv 2016;45(1):7-19.
41. Leitão-Gonçalves R, Carvalho-Santos Z, Francisco AP, Fioreze GT, Anjos M, Baltazar C, et al. Commensal bacteria and essential amino acids control food choice behavior and reproduction. *PLoS Biol [Internet]*. 25 avr 2017 [cité 21 sept 2018];15(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5404834/>
42. Borrelli L, Aceto S, Agnisola C, De Paolo S, Dipineto L, Stilling RM, et al. Probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis and behaviour in zebrafish. *Sci Rep [Internet]*. 15 juill 2016 [cité 21 sept 2018];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945902/>
43. McKenney EA, Rodrigo A, Yoder AD. Patterns of Gut Bacterial Colonization in Three Primate Species. *PLoS ONE [Internet]*. 13 mai 2015 [cité 21 sept 2018];10(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430486/>

44. Nguyen TLA, Vieira-Silva S, Liston A, Raes J. How informative is the mouse for human gut microbiota research? *Dis Model Mech.* janv 2015;8(1):1-16.
45. Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1 août 2016 [cité 21 sept 2018];19(8). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ijnp/article/19/8/pyw020/2910071>
46. Barbut F, Joly F. The intestinal microbiota: equilibrium and dysbiosis. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 nov 2010;17(6):511-20.
47. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry.* avr 2016;6(4):e774.
48. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 15 janv 2017;595(2):489-503.
49. Luczynski P, Whelan SO, O'Sullivan C, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, et al. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus. *Eur J Neurosci.* nov 2016;44(9):2654-66.
50. Foster JA, McVey Neufeld K-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 1 mai 2013;36(5):305-12.
51. Cryan JF, Dinan TG. More than a Gut Feeling: the Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior. *Neuropsychopharmacology.* janv 2015;40(1):241-2.
52. JMB :: Journal of Microbiology and Biotechnology [Internet]. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.jmb.or.kr/journal/viewJournal.html?doi=10.4014/jmb.1501.01039>
53. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev.* oct 2010;23(4):858-83.
54. Pierrix. Probiotiques - Prébiotiques - Symbiotiques (2/2) [Internet]. GLOBEPHARMA. [cité 21 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.globepharm.org/article-probiotiques-prebiotiques-symbiotiques-2-2-63285043.html>
55. Gibson G, Hutkins R, Sanders M, Prescott S, Reimer R, Salminen S, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) Consensus Statement on the Definition and Scope of Prebiotics. *Fac Publ Food Sci Technol* [Internet]. 1 janv 2017; Disponible sur: <http://digitalcommons.unl.edu/foodsciefacpub/234>
56. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry.* 15 nov 2013;74(10):720-6.
57. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* nov 2016;39(11):763-81.
58. Mazurak N, Broelz E, Storr M, Enck P. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? *J Neurogastroenterol Motil.* oct 2015;21(4):471-85.
59. Sugihara G, May R, Ye H, Hsieh C, Deyle E, Fogarty M, et al. Detecting Causality in Complex Ecosystems. *Science.* 26 oct 2012;338(6106):496-500.

60. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. févr 2012;9(2):88-96.
61. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. nov 2012;10(11):735-42.
62. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. déc 2006;444(7122):1027-31.
63. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 1 nov 2016;82:109-18.
64. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology*. 1 août 2011;141(2):599-609.e3.
65. Forster SC, Browne HP, Kumar N, Hunt M, Denise H, Mitchell A, et al. HPMCD: the database of human microbial communities from metagenomic datasets and microbial reference genomes. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2016;44(Database issue):D604-9.
66. HPMCD: Human Pan Microbial Communities Database [Internet]. [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <http://118.138.240.225/>
67. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 18 oct 2007;449(7164):804-10.
68. NIH Human Microbiome Project - Home [Internet]. [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <https://hmpdacc.org/>
69. The Expression of the Emotions in Man and Animals, by Charles Darwin [Internet]. [cité 22 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.gutenberg.org/files/1227/1227-h/1227-h.htm>
70. Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. The Gut Microbiome Feelings of the Brain: A Perspective for Non-Microbiologists. *Microorganisms* [Internet]. 12 oct 2017 [cité 22 sept 2018];5(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748575/>
71. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 13 juill 2011 [cité 22 sept 2018];12(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3845678/>
72. Lu J, Lu L, Yu Y, Cluette-Brown J, Martin CR, Claud EC. Effects of Intestinal Microbiota on Brain Development in Humanized Gnotobiotic Mice. *Sci Rep* [Internet]. 3 avr 2018 [cité 22 sept 2018];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882882/>
73. TILLISCH K, LABUS J, KILPATRICK L, JIANG Z, STAINS J, EBRAT B, et al. Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology* [Internet]. juin 2013 [cité 22 sept 2018];144(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839572/>
74. Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lénárt N, Martinecz B, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun*. oct 2016;57:10-20.

75. Yin J, Liao S, He Y, Wang S, Xia G, Liu F, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota With Reduced Trimethylamine-N-Oxide Level in Patients With Large-Artery Atherosclerotic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 23 nov 2015 [cité 22 sept 2018];4(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845212/>
76. Ferrulli A, Toscano M, Adamo M, Terruzzi I, Drago L, Luzi L. Effects of Deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) on Anti-inflammatory Gut Bacterial Species in Obesity. *Diabetes*. 1 juill 2018;67(Supplement 1):2088-P.
77. Gareau MG, Jury J, MacQueen G, Sherman PM, Perdue MH. Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*. nov 2007;56(11):1522-8.
78. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho A-M, Quigley EMM, et al. Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2009;65(3):263-7.
79. Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology*. 1 janv 2016;63:217-27.
80. Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*. sept 1999;35(2):146-55.
81. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 mars 2011;214(1):71-88.
82. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation. *Brain Behav Immun*. mars 2011;25(3):397-407.
83. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X-N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 1 juill 2004;558(Pt 1):263-75.
84. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 févr 2011;108(7):3047-52.
85. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*. 1 mars 2011;23(3):255-e119.
86. Cong X, Henderson WA, Graf J, McGrath JM. Early Life Experience and Gut Microbiome: the Brain-Gut-Microbiota Signaling System. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. oct 2015;15(5):314-23.
87. Neufeld K-AM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol*. 2011;4(4):492-4.
88. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1 nov 2012;37(11):1885-95.

89. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 3 déc 2015;310:561-77.
90. Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr Res*. 1 janv 2008;28(1):1-5.
91. Langkamp-Henken B, Rowe CC, Ford AL, Christman MC, Nieves C, Khouri L, et al. *Bifidobacterium bifidum* R0071 results in a greater proportion of healthy days and a lower percentage of academically stressed students reporting a day of cold/flu: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. févr 2015;113(3):426-34.
92. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Benef Microbes*. 21 déc 2015;7(2):153-6.
93. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*. nov 2016;6(11):e939.
94. Aarts E, Ederveen THA, Naaijen J, Zwiers MP, Boekhorst J, Timmerman HM, et al. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLOS ONE*. 1 sept 2017;12(9):e0183509.
95. Faraone SV, Glatt SJ. A Comparison of the Efficacy of Medications for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Using Meta-Analysis of Effect Sizes. *J Clin Psychiatry*. 29 déc 2009;71(6):754-63.
96. Knutson B, Gibbs SEB. Linking nucleus accumbens dopamine and blood oxygenation. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 avr 2007;191(3):813-22.
97. Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2007;61(5):720-4.
98. Strohle A. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage*. 1 févr 2008;39(3):966-72.
99. Hoogman M, Aarts E, Zwiers M, Slaats-Willemse D, Naber M, Onnink M, et al. Nitric Oxide Synthase Genotype Modulation of Impulsivity and Ventral Striatal Activity in Adult ADHD Patients and Healthy Comparison Subjects. *Am J Psychiatry*. 1 oct 2011;168(10):1099-106.
100. Plichta MM, Scheres A. Ventral–striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: A meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2014;38:125-34.
101. Lyte M. Microbial Endocrinology in the Microbiome-Gut-Brain Axis: How Bacterial Production and Utilization of Neurochemicals Influence Behavior. *PLoS Pathog* [Internet]. nov 2013 [cité 5 oct 2018];9(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828163/>
102. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 1 déc 2008;43(2):164-74.

103. Clayton TA. Metabolic differences underlying two distinct rat urinary phenotypes, a suggested role for gut microbial metabolism of phenylalanine and a possible connection to autism. *FEBS Lett.* 5 avr 2012;586(7):956-61.
104. Gertsman I, Gangoiti JA, Nyhan WL, Barshop BA. Perturbations of tyrosine metabolism promote the indolepyruvate pathway via tryptophan in host and microbiome. *Mol Genet Metab.* 1 mars 2015;114(3):431-7.
105. Mitchell RHB, Goldstein BI. Inflammation in Children and Adolescents With Neuropsychiatric Disorders: A Systematic Review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1 mars 2014;53(3):274-96.
106. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut.* 1 mars 2016;65(3):415-25.
107. Qiu X, Zhang M, Yang X, Hong N, Yu C. *Faecalibacterium prausnitzii* upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis. *J Crohns Colitis.* 1 déc 2013;7(11):e558-68.
108. Wong M-L, Insera A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, et al. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry.* juin 2016;21(6):797-805.
109. Jiang H, Zhou Y, Zhou G, Li Y, Yuan J, Li X, et al. Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res.* 16 juill 2018;347:408-13.
110. Cenit MC, Nuevo IC, Codoñer-Franch P, Dinan TG, Sanz Y. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 1 sept 2017;26(9):1081-92.
111. Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD Is Associated With a "Western" Dietary Pattern in Adolescents. *J Atten Disord.* 1 juill 2011;15(5):403-11.
112. Konikowska K, Regulska-Ilow B, Rózańska D. The influence of components of diet on the symptoms of ADHD in children. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2012;63(2):127-34.
113. Bloch MH, Mulqueen J. Nutritional Supplements for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* oct 2014;23(4):883-97.
114. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res.* juin 2015;77(6):823-8.
115. Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr.* 1 janv 2017;106(1):87-94.
116. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism. *Cell.* 19 déc 2013;155(7):1451-63.
117. Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54(10):987-91.

118. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 1 août 2010;16(4):444-53.
119. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. 1 sept 1996;85(9):1076-9.
120. Walker-Smith J, Andrews J. ALPHA-1-ANTITRYPSIN, AUTISM, AND CÆLIAC DISEASE. *The Lancet*. 21 oct 1972;300(7782):883-4.
121. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, Furuta GT, Levy J, VandeWater J, et al. Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. *Pediatrics*. 1 janv 2010;125(Supplement 1):S1-18.
122. ASHWOOD P, ANTHONY A, TORRENTE F, WAKEFIELD AJ. Spontaneous Mucosal Lymphocyte Cytokine Profiles in Children with Autism and Gastrointestinal Symptoms: Mucosal Immune Activation and Reduced Counter Regulatory Interleukin-10. *J Clin Immunol*. 1 nov 2004;24(6):664-73.
123. Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, et al. Colonic CD8 and $\gamma\delta$ T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr*. 1 mars 2001;138(3):366-72.
124. Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry*. avr 2002;7(4):375-82.
125. Decreased transforming growth factor beta1 in autism: A potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol*. 15 nov 2008;204(1-2):149-53.
126. MacFabe DF, Cain DP, Rodriguez-Capote K, Franklin AE, Hoffman JE, Boon F, et al. Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: Possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res*. 10 janv 2007;176(1):149-69.
127. Shultz SR, MacFabe DF, Martin S, Jackson J, Taylor R, Boon F, et al. Intracerebroventricular injections of the enteric bacterial metabolic product propionic acid impair cognition and sensorimotor ability in the Long–Evans rat: Further development of a rodent model of autism. *Behav Brain Res*. 8 juin 2009;200(1):33-41.
128. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Väisänen M-L, et al. Short-Term Benefit From Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism. *J Child Neurol*. 1 juill 2000;15(7):429-35.
129. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* [Internet]. 23 janv 2017 [cité 6 oct 2018];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264285/>
130. Biagi E, Candela M, Centanni M, Consolandi C, Rampelli S, Turroni S, et al. Gut Microbiome in Down Syndrome. *PLoS ONE* [Internet]. 11 nov 2014 [cité 6 oct 2018];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4227691/>

131. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome* [Internet]. 30 juill 2016 [cité 6 oct 2018];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967335/>
132. Régime microbiote : 7 réflexes ventre plat à adopter [Internet]. *Santé Magazine*. 2017 [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/programme-minceur/regimes-minceur/regime-microbiote-7-reflexes-ventre-plat-a-adopter-171252>
133. Le microbiote intestinal, un espoir pour soigner et prévenir les maladies chroniques [Internet]. 2018 [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/le-microbiote-intestinal-un-espoir-pour-soigner-et-prevenir-les-maladies-chroniques/>
134. Je n'arrive pas à maigrir : et si c'était la faute de mon microbiote ? [Internet]. *Marie Claire*. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.marieclaire.fr/maigrir-microbiote,1253717.asp>
135. Votre intestin fonctionne comme un 2eme cerveau [Internet]. *FemininBio*. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.femininbio.com/sante-bien-etre/actualites-nouveautes/votre-intestin-fonctionne-2eme-cerveau-92863>
136. Goubet F. Faire du sport muscle même le microbiote. *Le Temps* [Internet]. 10 janv 2018 [cité 7 oct 2018]; Disponible sur: <https://www.letemps.ch/sciences/faire-sport-muscle-meme-microbiote>
137. Vous avez sans arrêt envie de burger et de pizza? C'est à cause de vos bactéries [Internet]. *Slate.fr*. 2014 [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.slate.fr/story/91161/bacteries-manipuler-manger>
138. Bilan total du microbiote intestinal - Biopredix [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.biopredix.com/fr/bilan-biologie-medicale/bilan-total-du-microbiote-intestinal>
139. cchevauche. Microbiote | Cerballiance [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: </sites/Cerballiance/home/Thematiques-Sante/microbiote-cerballiance.html>
140. Entéroflores [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ponroy.com/produit/ENT-enteroflore>
141. ALFLOREX® - Biocodex Symbiosys France [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: https://www.symbiosys.com/fr/fr/equilibre-interieur/alflorex/conseils-utilisation/?gclid=CjwKCAjwzqPcBRAnEiwAzKRgS38Ica9KD9Gm9qHy_rqS7Qs5f8iQA9HNN4rLitcJY85vI AelnbNyFRoC2qEQAvD_BwE
142. Le dé clic pour perdre enfin vos kilos en trop [Internet]. [cité 7 oct 2018]. Disponible sur: https://etudes.cellinnov.com/fr/plg/lettre/ledeclic/gsn/?gclid=CjwKCAjwzqPcBRAnEiwAzKRgS1aCtj5mCpGhKR_cT0w590A1zP0XUlmif7PN6hsG_92YA83IxgnOahoC5AgQAvD_BwE
143. www.unitheque.com. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale [Internet]. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: https://www.unitheque.com/Livre/lavoisier_msp/Nouveaux_modules/Lecture_critique_et_interpretation_des_resultats_des_essais_cliniques_pour_la_pratique_medicale-3765.html
144. WHO | Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. WHO. [cité 15 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/rapid-review-guide/en/>

145. Hawker S, Payne S, Kerr C, Hardey M, Powell J. Appraising the Evidence: Reviewing Disparate Data Systematically. *Qual Health Res.* 1 nov 2002;12(9):1284-99.
146. Dunn G, Emsley R, Liu H, Landau S, Green J, White I, et al. Evaluation and validation of social and psychological markers in randomised trials of complex interventions in mental health: a methodological research programme. *Health Technol Assess Winch Engl.* nov 2015;19(93):1-115, v-vi.

SEVIL Marine. Troubles neurodéveloppementaux et microbiote: Quelles sont les connaissances actuelles? Quel est le niveau de preuve d'une dysbiose dans les troubles neurodéveloppementaux ? Quelles informations peut-on apporter aux familles en attente de traitement pour leurs enfants ?

RESUME

Introduction. Certaines études ont suggéré que le microbiote pourrait jouer un rôle clé dans les troubles neurodéveloppementaux. Plus de 500 articles sont parus sur le sujet en 5 ans mais il n'existe pas de revue systématique sur les données actuelles humaine. Notre objectif est de réaliser une revue systématique de la littérature à la recherche de preuves soutenant l'existence d'une altération (qualitative ou quantitative) du microbiote chez des patients de moins de 30 ans souffrant de troubles neurodéveloppementaux. **Matériel et méthode.** Les recherches ont été effectuées dans 3 bases de données : MEDLINE, Scopus et PsycINFO. Nous avons retenu uniquement les études originales en Français ou en anglais, qui incluaient au moins 10 patients de moins de 30 ans ayant reçu un diagnostic de TND. La dysbiose était définie comme un changement dans la composition quantitative et/ou qualitative du microbiote. **Résultats** Notre recherche a trouvé 507 études qui ont été importées sur " www.covidence.com". Le double screening a retenu 30 articles correspondant à nos critères. Sur les 30 études incluses, 27 trouvent des différences significatives entre le microbiote des patients ayant un TND et celui des témoins mais les résultats sont discordants. Il n'est pas possible de compiler les données pour une méta-analyse car les méthodes utilisées ne sont pas standardisées et diffèrent grandement d'une étude à l'autre. Les 30 études prises individuellement ayant un faible niveau de preuve, il n'est pas possible de conclure sur l'existence d'une dysbiose dans les TND. **Discussion.** Si les publications sur le sujet se multiplient, il s'agit pour l'instant principalement de revues ou d'études pilotes présentant une faible validité interne et des méthodes non standardisées. Il n'y a pour l'instant pas de faits solides soutenant l'existence d'une dysbiose chez les patients ayant un TND.

MOTS CLES: Dysbiose, microbiote, troubles neurodéveloppementaux, trouble du spectre autistique, Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

JURY

Président : Monsieur Professeur GEORGIEFF
Membres : Monsieur le Professeur D'AMAT
Monsieur le Professeur FOURNERET
Madame le Docteur GEOFFRAY

DATE DE SOUTENANCE: 29 Octobre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR: Marine SEVIL, 55 rue Pierre Delore, 69008 Lyon

marinesevil@gmail.com