



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

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNEE 2025 N°18

Le microbiote intestinal, nouvelle approche dans les troubles neurodéveloppementaux : une revue systématique de la littérature des interventions ciblant la dysbiose chez des enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA)

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le Jeudi 6 Février 2025
En vue d'obtenir le titre de **Docteur en Médecine**

Par

SOMMIER Iris

Née le 29/12/1992 à Lyon 3ème

Sous la direction du Docteur BERNARDOFF Léo

COMPOSITION DU JURY

Président du jury

M. le Professeur D'AMATO Thierry

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Classe Exceptionnelle
Échelon 2
Psychiatrie - Addictologie

Membres du jury

M. le Professeur FOURNERET Pierre

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Première Classe
Pédopsychiatrie - Addictologie

M. le Professeur MION François

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Première Classe
Physiologie

M. le Professeur JOUBERT Bastien

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Seconde Classe
Neurologie

M. le Docteur BERNARDOFF Léo

Praticien Hospitalier
Psychiatrie

Mme le Docteur WAHL Lucile

Médecin généraliste

Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

30 septembre 2022



Faculté de médecine Lyon-Est
Liste des enseignants 2023/ 2024

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Hors classe

VILLANI	AXEL	Dermatologie-vénéréologie
---------	------	---------------------------

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d’urgence
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d’adulte – Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORELON	EMMANUELLE	Néphrologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie

BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
COTTIN	VINCENT	Pneumologie, addictologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie (disponibilité du 01/06/2022 au 31/05/2024)
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
JULLIEN	DENIS	Dermatologie vénéréologie
KODJKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
KROLAC-SALMONT	PIERRE	Médecine interne (disponibilité du 01/01/2023 au 31/12/2024)
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie viscérale et digestive
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
ROY	PASCAL	Biostatistique inf.méd.
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
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
Première classe

AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BACCHETA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie - Réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie - Addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation

JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
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 viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeurs des universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHEDOTAL	ALAIN	Biologie cellulaire
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chirurgie vasculaire
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancérologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie

LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités
1^{ère} classe

CARVALLO PLUS	SARAH	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
---------------	-------	---

Professeur des universités – Médecine Générale
Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT
-------------	---------

Professeurs associés de Médecine Générale

DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
FARGE	THIERRY
LAINÉ	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
JUNG	JULIEN	Neurologie
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe

CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
BRINGUIER	PIERRE	Histologie, embryologie cytogénétique
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Histologie, embryologie cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
LACON REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne – Gériatrie - Addictologie
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

BALANCA (stagiaire)	BAPTISTE	Anesthésie, réanimation médecine peri
BARBA (stagiaire)	THOMAS	Médecine interne, gériatrie, addictologie
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOCCALINI (stagiaire)	SARA	Radiologie, imagerie médicale
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPIEUX CHABERT (stagiaire)	CELINE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
GRINBERG (stagiaire)	DANIEL	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
KOENIG	ALICE	Immunologie
LILLOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MAINBOURG JARDEL (stagiaire)	Sabine	Thérapeutique médecine douleur, addictologie
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharmacologie fondamentale, pharmacie clinique, addiction
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive

SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VIPREY (stagiaire)	MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

**Maîtres de conférences
Hors classe**

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

**Maîtres de conférences
Classe normale**

BAYLAC-PAOULY	BAPTISTE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
FAUVERNIER	MATHIEU	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
MATEO	SEBASTIEN	Sciences de rééducation et de réadaptation
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VIALLO	VIVIAN	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

**Maître de conférences de Médecine Générale
1^{ère} classe**

CHANELIERE	MARC
------------	------

**Maître de conférences de Médecine Générale
2^{ème} classe**

LAMORT-BOUCHE	MARION
---------------	--------

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maître de conférences associé Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

Professeur Honoraire

DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie
------	-------------	--------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie diabétologie maladies du métabolisme
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé

ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction - Gynécologie médicale
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacie fondamentale, clinique
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie, hépatologie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
REVEL	DIDIER	Radiologie imagerie médicale
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

Remerciements

Aux membres de mon jury, votre présence m'honore et m'oblige.

Merci tout particulièrement au **Professeur D'Amato** d'avoir accepté dès le départ d'être le Président de cette thèse après avoir dirigé mon enseignement de Master 1 il y a quelques années. Merci à mon directeur de thèse, le **Docteur Bernardoff** pour sa disponibilité, son aide, sa relecture attentive, son humour et ses conseils précieux.

Merci au **Professeur Fourneret** et au **Professeur Mion**, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter votre précieux éclairage à cette soutenance.

Merci au **Professeur Joubert**, ou plutôt Bastien, je t'ai vu sacrifier quelques souris sur l'autel de la science, et aujourd'hui c'est un honneur que tu fasses partie de mon jury en tant que Professeur.

Merci au **Docteur Lucile Wahl** d'avoir accepté de représenter la médecine générale à cette thèse et de faire partie de mon jury après avoir été une tutrice formidable tout au long de mon internat.

A tous les Professeurs, médecins seniors et internes, enseignants et maîtres de stage, que j'ai eu la chance de côtoyer pendant ces longues années d'études, qui m'ont transmis leur savoir, et qui par leur humanité, leur force de travail et leur dévouement auprès des patients **m'ont montré et appris le vrai sens du mot « engagement »**.

A mes **co-externes** qui ont tout particulièrement compté depuis la P1: **Matthieu, Marion, Maud, Arnaud, Rinzine, Pierre, Thomas** et tant d'autres. Nos soirées jazz et sur les quais, les nuages noirs et Miguel au Look Bar. Matthieu, en plus de m'avoir soufflé beaucoup de bonnes réponses aux TD, tu as toujours été un ami fidèle et ça, ça n'a pas de prix. Merci à **mes voisins, Sylvain et Marilyne**, qui pendant les périodes d'examens m'encourageaient et me remontaient le moral avec des shooters de rhum directement importé d'Haïti.

Merci à mes **co-internes du premier jour, Lucile, Marine, Jasmine et Hugo** nous nous sommes trouvés dès le premier semestre d'internat et plus jamais quittés. Vous êtes devenus des amis incontournables. Je boucle la boucle en soutenant cette thèse et suis fier d'être (enfin) à mon tour Docteur à vos côtés. Vous vous reconnaitrez dans les dernières lignes de ces remerciements. Vos +1 ont rejoint la troupe et nous régaleront de leurs multiples talents,

respectivement de négociateur en vins (**Thomas**), GOGO dancer (**Bastien**), triathlète (**Pierrick**) et cordon bleu (**Lucile**). Votre grain de folie et votre joie de vivre, nos soirées, nos fous rires restent gravés. Les années passent et c'est un bonheur et une chance de franchir toutes ces étapes ensemble (les thèses, les mariages, les divorces (enfin le mien), les naissances (la belle **Thaïs**)), et de vous voir chacun heureux et épanoui dans vos projets (dixit Jasmine « ça, c'est la vie qu'on mérite »). **L'EVIDENCE n'existe pas qu'en amour mais aussi en amitié.**

Merci également à mes **co-internes d'inter-CHU Justine et Camille**, d'avoir égayé le service de pédiatrie pendant le semestre le plus difficile mais assurément le plus passionnant de mon internat. Les études furent longues mais **si tout était à refaire, je voudrais tout revivre exactement de la même manière.**

Merci à mes collègues de **Paris, Chloé et Fatim**, pour les mois où nous avons travaillé ensemble dans la joie et la bonne humeur, vous avez été bien plus que des collègues.

Merci à mes collègues de **SOS Médecins Lyon, Arnaud, Nico, Simon, Florian** pour les mois où j'ai travaillé à vos côtés, pour cette aventure qui fut trépidante et qui me laisse des souvenirs uniques d'une médecine différente, aventureuse et intrépide.

Merci à mes collègues de **Natecia, Sofiane et Aurélien**, pour votre bonne humeur, qui luttaièrent comme moi pour garder les yeux ouverts après le 65ème patient lors de nos interminables journées où le planning continuait de se remplir même quand il était déjà plein, pour notre plus grand bonheur.

Merci à mes amis depuis plus de 15 ans, **Loic, Maxime, Quentin, Emile, Laureline**, et à vos chéries **Gabrielle, Shirley** d'être toujours présents. Merci **Amélie** de faire partie de ma vie depuis quasiment 20 ans, ta présence, ton rire, ta douceur et notre complicité m'emplissent de joie, tu m'es indispensable.

A mon **Parrain Erik et à Fred**, merci d'être présents, vos éclats de rire nous accompagnent depuis toujours.

A ma famille et spécialement aux deux autres « **Docteurs Sommier** », **Jean-Michel et Lazare**, je suis fière de porter à mon tour ce titre et j'espère en être aussi digne que vous.

Merci à Caco, à mes cousins et cousines de Mulhouse et de Bretagne pour tous nos bons souvenirs, et une pensée particulière pour **Clara** qui nous aura fait quelques frayeurs, la vie a décidé que tu resterais auprès de nous et c'est pour notre plus grand bonheur car nous n'aurions pas pu nous passer de ta douceur.

A ma grand-mère, Mamie, je serai toujours « ton petit cœur ». Tu m'as appris à faire les spaghetti-boulettes-sauce tomate comme en Sicile et **beaucoup d'estomacs depuis t'en sont reconnaissants.** Tu as toujours pris soin de moi et je t'aime.

A mes parents, Éric et Armelle. Votre intelligence, votre bonté et votre force de caractère m'ont guidée. Merci de m'avoir toujours soutenue, encouragée et de m'avoir appris à donner le meilleur de moi-même. Vous avez été mes modèles. **Mon amour et mon admiration pour vous sont immenses.**

A mes frères et sœur, Maxime, Benoît, Carla. Je ne trouve pas de mots assez forts et mes yeux s'embuent en écrivant ces lignes... Vous êtes tout pour moi, vous êtes mon socle. Si différents les uns des autres mais si complémentaires, si attachants, si brillants, si généreux, si drôles, vous avez fait de moi celle que je suis aujourd'hui. Merci de toujours veiller sur moi. **Je suis fière d'être votre SŒUR.** Isoline, je suis heureuse et j'ai hâte de devenir tata grâce à toi !

A ceux qui ne sont plus là et qui me manquent terriblement. **Paul**, tu étais mon cousin mais tu étais surtout un frère pour moi, et ton absence est un creve cœur. Ta joie de vivre, ton sourire et ta bonté nous manquent à tous chaque jour. **Papy**, j'espère que tu aurais été fier de moi.

A vous tous mes plus proches qui vous reconnaîtrez et qui m'avez accompagnée dans les joies et les peines, les hauts qui ont été très hauts et les bas qui ont été très bas.

Tellement de fois ces deux dernières années j'ai pensé à cette phrase...

« On dit qu'après la pluie vient le beau temps »

Aujourd'hui le soleil brille à nouveau et c'est grâce à vous.

Votre présence et votre réconfort ont fait ma force. La plus belle chose de ma vie est de vous avoir autour de moi.

Merci d'avoir été à mes côtés.

Je vous dédie cette thèse, ainsi qu'à toutes les belles choses qui nous attendent.

Préface

On m'a souvent demandé « pourquoi ? » j'avais choisi un sujet de thèse aussi exotique pour une thèse de médecine générale, il fallait donc que j'y consacre quelques lignes en préambule de ce travail.

Tout a commencé il y a quelques années lors du premier cours de l'UE du Master 1 « Psychobiologie des comportements ». Un professeur a de manière imperturbable exposé sa théorie selon laquelle, nous humains, n'étions que des hôtes destinés à faire perdurer les milliards de bactéries qui vivent en nous, à travers nous, et qui sont bien plus anciennes que nous. Cette révélation, qui eu l'effet d'une bombe, provoqua chez moi une détresse similaire à celle que j'avais ressentie lors de mon premier cours de philosophie au lycée. A l'époque, l'idée que nous humains, n'étions qu'infiniment petits et insignifiants par rapport à l'infiniment grand de l'univers dans lequel notre planète évoluait, m'avait profondément bouleversée -je n'en avais pas dormi pendant plusieurs jours- et maintenant ce paradigme était totalement remis en question par ces nouvelles révélations : nous humains, étions finalement infiniment grands par rapport à l'infiniment petit qui vit en nous ; était-ce là notre véritable rôle dans ce monde, faire perdurer les bactéries ? D'un coup, nous n'étions plus « homo sapiens » , mais « homo microbiotesque ».

Après quelques recherches sur le sujet, des chiffres vinrent appuyer cette théorie et bousculer un peu plus mes certitudes qui désormais n'en étaient plus : les bactéries sont arrivées bien plus tôt que nous sur terre (3,5 milliards d'années alors que nous, homo sapiens, n'y sommes que depuis 300 000 ans seulement), nous avons en nous des milliards de bactéries (10^{13} micro-organismes, rien que ça) soit autant que le nombre de cellules qui constituent notre corps ; qui elles-mêmes portent collectivement 20 millions de gènes, tandis que nous les humains n'en avons que 23 000. Nous serions donc mi-humains, mi-microbiens... Cela donne le vertige, non ? A la naissance, nous ne naissons pas seulement au monde, mais surtout aux microbes : un enfant hérite du microbiote de sa mère par voie vaginale, puis par voie cutanée, par l'allaitement, puis par les « bisous magiques »... Littéralement, le mot « microbe » veut d'ailleurs dire « petite vie » (du grec ancien μικρός « petit » et βίος « vie »). Plutôt joli, non ?

Ces idées sont toujours restées dans un coin de mon esprit, et ayant bien retenu la phrase d'un maître de stage qui m'avait un jour conseillé : « choisi bien ton sujet de thèse car tu vas y passer du temps, alors autant qu'il te plaise ! » -bien sûr personne ne se doutait alors que cela allait durer AUSSI longtemps-, j'ai décidé de me pencher de plus près sur ce sujet. Puis constatant à travers mes lectures que les enfants autistes étaient eux même sujets à des dérèglements de leur microbiote, ce qui me permettait de raccorder ma thèse à la pédiatrie si chère à mon cœur, et ayant trouvé un directeur de thèse passionné par le sujet, je me suis naturellement lancée dans ce projet.

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	17
PARTIE 1 : INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE.....	20
I. CARACTERISTIQUES DU MICROBIOTE INTESTINAL DURANT LE DEVELOPPEMENT	20
1) DE L'INOCULATION EN PERIODE PERINATALE A LA STABILISATION DU MICROBIOTE.....	20
2) FACTEURS INFLUENÇANT LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL DURANT LE DEVELOPPEMENT	22
3) DYNAMIQUE DU MICROBIOTE INTESTINAL : DE LA RESILIENCE A LA DYSBIOSE	22
II. MICROBIOTE INTESTINAL ET NEURODEVELOPPEMENT	23
1) IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE DEVELOPPEMENT DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC).....	23
2) VOIES D' ACTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LE SNC : L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU	25
III. DYSBIOSE ET TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT : UNE IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME ?.....	27
1) DEFINITION ET DONNEES GENERALES SUR LE TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME.....	27
2) TSA : UN MICROBIOTE DIFFERENT ?.....	29
3) IMPLICATION DE LA DYSBIOSE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU TSA.....	30
A. IMPLICATION POTENTIELLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS L'APPARITION D'UN TSA.....	30
B. IMPLICATION POTENTIELLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS L'ENTRETIEN DES SYMPTOMES DU TSA.....	32
PARTIE 2 : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	33
I. MATERIEL ET METHODES	33
1) STRATEGIE DE RECHERCHE.....	33
2) SELECTION DES ETUDES.....	34
3) EXTRACTION DES DONNEES	35
4) VALIDATION DE LA QUALITE DES ETUDES	35
5) SYNTHÈSE DES DONNEES DES META-ANALYSES EXISTANTES SUR LE SUJET	35
II. RESULTATS.....	36
1) CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUSES	36
2) ÉVALUATION DES BIAIS ET DE LA QUALITE DES ETUDES	42
3) ÉVALUATION DES PRINCIPAUX RESULTATS DES INTERVENTIONS ETUDIEES.....	43
A. ÉVALUATION DES PRINCIPAUX RESULTATS DES INTERVENTIONS SUR LES SYMPTOMES COMPORTEMENTAUX LIES AU TSA	43
B. ÉVALUATION DE L'INNOUITE DES TRAITEMENTS ADMINISTRES	46
4) SYNTHÈSE DES DONNEES DES META-ANALYSES EXISTANTES SUR LE SUJET	47
A. CARACTERISTIQUES DES REVUES SYSTEMATIQUES ET META-ANALYSES INCLUSES	47
B. RISQUE DE BIAIS DANS LES REVUES SYSTEMATIQUES ET META-ANALYSES INCLUSES.....	50
III. DISCUSSION	51
IV. CONCLUSION	56
V. ANNEXES.....	59
VI. LISTE DES ABREVIATIONS	61
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	62
LE SERMENT D'HIPPOCRATE	76

Introduction générale

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des interactions altérées, une communication sociale altérée, des schémas de comportement restreints et répétitifs et un traitement sensoriel altéré qui commencent tôt dans la vie (1). Leur prévalence est en constante augmentation dans le monde, concernant 60 à 70 personnes pour 10 000 (soit 0,6 à 0,7 % de la population mondiale) et jusqu'à 1% de la population en France (2). Selon l'INSERM, il a été dénombré environ 700 000 personnes avec un trouble du spectre autistique en France, dont 100 000 ont moins de 20 ans (3).

Les TSA sont susceptibles de résulter de nombreux facteurs, notamment génétiques et environnementaux (4), pouvant déclencher une augmentation du stress oxydatif et une neuro-inflammation (5). On retrouve chez les enfants TSA une prévalence élevée de certaines comorbidités notamment digestives, telles que la sélectivité alimentaire et les troubles gastro-intestinaux ; et il a été démontré qu'il existe fréquemment une dysbiose intestinale associée en comparaison des enfants neurotypiques (6). Or, il existerait des interactions fortes entre le système digestif et le système nerveux central (SNC) (7).

Ces dernières années, l'engouement pour les recherches sur l'axe bidirectionnel microbiote intestinal-cerveau (le « gut-brain axis ») amène à considérer de nombreuses maladies neuropsychiatriques (neurodégénératives mais aussi neurodéveloppementales) sous un nouvel angle, tout particulièrement les TSA (8) (9) (10).

Le microbiote intestinal, composé essentiellement de bactéries anaérobies, est en constante évolution, de la naissance à l'âge adulte, et des fenêtres critiques pour son développement ont été identifiées (11). Plusieurs facteurs sont susceptibles d'influencer son développement et sa composition (mode de naissance, régime alimentaire, consommation d'antibiotiques, etc.) (12). Ses caractéristiques pourraient affecter le développement du SNC, en particulier pendant les premières années de vie, lorsque le cerveau en développement est particulièrement vulnérable (13).

Plusieurs auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que les troubles gastro-intestinaux et les altérations du microbiote intestinal chez les enfants TSA pourraient être impliqués dans la physiopathologie de cette maladie, ou exacerber la gravité des symptômes chez les sujets génétiquement prédisposés (14) (15) (16) (17). Cela soulève de nombreuses questions, notamment concernant les approches thérapeutiques potentielles ciblant la dysbiose intestinale.

De nombreuses études sur des modèles animaux ont démontré que le microbiote était essentiel au développement des relations sociales, et qu'il était possible en rétablissant un microbiote intestinal « sain » pendant une fenêtre temporelle de développement spécifique chez des souris « sans microbiote », de corriger non seulement la dysbiose et les défauts de perméabilité intestinale qui en découlent, mais aussi d'agir sur les symptômes des TSA en réduisant la production et l'absorption de toxines dans l'intestin (18) (19).

Chez l'humain, des essais cliniques récents suggèrent également que les interventions modulant le microbiote intestinal (par l'apport de prébiotiques, probiotiques, symbiotiques ou encore par transplantation de microbiote fécal) pourraient avoir un effet positif sur les troubles du comportement en influençant positivement la communauté microbienne et en agissant via les différentes voies composant l'axe microbiote intestinal-cerveau (20).

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants non pathogènes considérés comme bénéfiques pour la santé humaine lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates comme complément alimentaire, et sont aujourd'hui considérés comme de potentiels traitements « psychobiotiques » par leur influence positive sur la restauration de l'équilibre du microbiote intestinal, modulant notamment la production de différents neurotransmetteurs (21). Les prébiotiques sont des substances non digestibles naturellement contenues dans certains aliments, qui stimulent sélectivement la croissance de probiotiques tels que les lactobacilles et les bifidobactéries dans l'intestin (22). La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte, après avoir été traitées en laboratoire, par voie orale ou par voie endoscopique (23).

L'objectif de cette thèse est donc d'examiner la relation potentielle entre l'axe microbiote-intestin-cerveau et le TSA, et la façon dont cette interaction pourrait être modulée par les

interventions ciblant la dysbiose intestinale pour améliorer les symptômes comportementaux chez les enfants TSA.

Ce travail de thèse se divise en deux parties. La première partie est une introduction bibliographique s'attachant à synthétiser les données actuelles de la science concernant l'établissement du microbiote intestinal dans la petite enfance, les facteurs pouvant perturber son développement et sa composition, puis expliciter les voies d'action de l'axe microbiote-intestin-cerveau ainsi son implication potentielle dans la physiopathologie des TSA.

La deuxième partie est une revue systématique d'essais contrôlés randomisés des interventions ciblant la dysbiose intestinale chez les enfants TSA, s'attachant à étudier et synthétiser de manière critique l'efficacité et l'innocuité de ces interventions sur la régulation des symptômes comportementaux principaux. Les 3 types d'interventions étudiées sont : l'apport de probiotiques, de prébiotiques, et la TMF. Pour la TMF, le nombre d'essais contrôlés randomisés étant très faibles, les essais ouverts existant ont également été inclus dans la revue.

Cette revue systématique est conduite en utilisant les lignes directrices PRISMA. Elle est suivie d'une courte revue systématique des méta-analyses d'ECR existantes sur les interventions.

Il s'agit d'un travail original, aucune revue à l'heure actuelle ne synthétisant à la fois les données des ECR de ces trois types d'interventions ciblant la dysbiose ainsi que les données des méta-analyses d'ECR.

Partie 1 : Introduction bibliographique

I. Caractéristiques du microbiote intestinal durant le développement

1) De l'inoculation en période périnatale à la stabilisation du microbiote

*** Durant la vie fœtale**

A l'heure actuelle le consensus scientifique est de dire qu'il n'y a pas de microbiote fœtal ni placentaire (en dehors des situations infectieuses in utero) (24). Jusqu'à preuve du contraire le fœtus n'a pas son propre développement microbien. Plusieurs études ayant écouvillonné le méconium n'y ont en effet pas retrouvé de microbiote. Le fœtus évolue dans un environnement stérile, la colonisation de l'intestin par des micro-organismes se faisant pendant et après l'accouchement.

*** Durant la période péri et post-natale**

Au moment de l'accouchement se produit une colonisation ascendante par les bactéries constituant le microbiote vaginal (composé majoritairement de lactobacilles). Chez les enfants nés par césarienne, la colonisation se fait via le contact cutané (25) (26). Le phénomène de colonisation microbienne survient en quelques heures, passant de zéro à des milliards de bactéries.

Selon Bokulich et al., il y aurait trois phases principales dans l'établissement du microbiote de l'enfant au cours des premières années de vie (27). La « théorie des mille jours » est souvent évoquée pour caractériser la période pendant laquelle le microbiote va subir diverses transformations et va être particulièrement vulnérable aux facteurs pouvant perturber sa maturation.

- Au cours du premier mois de vie, le microbiote intestinal est essentiellement dominé par les entérobactéries.
- Puis entre 1 et 24 mois, le microbiote connaît une fenêtre de développement cruciale, avec une multiplication et une diversification progressive des espèces microbiennes, la proportion des différents phylums (groupements d'organismes) pouvant varier

considérablement d'un individu à l'autre en fonction de l'influence de différents facteurs, résumés dans la **figure 1**.

- Autour de 2-3 ans, le microbiote poursuit progressivement sa maturation. La composition du microbiote intestinal se stabilise entre 3 et 5 ans mais reste moins diversifiée que celle de l'adulte. Le microbiote des enfants est plus riche en espèces qui vont participer à la synthèse de vitamines pour le développement (28).

Par la suite, autour de 7-12 ans, la diversité bactérienne et fonctionnelle du microbiote devient comparable à celle de l'adulte, et il semble qu'elle reste stable dans le temps (29). Elle est caractérisée par une plus grande diversité microbienne et par une plus grande résilience au changement. La communauté microbienne de type adulte chez les sujets en bonne santé repose principalement sur quatre phyla majeurs couvrant plus de 90 % de la population bactérienne totale : les Firmicutes (80 % en moyenne), puis les Bacteroidota (15 %), les Actinobacteria (2,5%) et les Proteobacteria (1 %) (30) (31).

- Les **Firmicutes** sont les plus représentées et comportent plus de 250 genres de bactéries aérobies et anaérobies, tels que les Lactobacillus, Enterococcus, Clostridium, Ruminococcus, Streptococcus, Staphylococcus, Escherichia et Klebsiella.
- Les **Bacteroidota** sont des bactéries à Gram négatif et comprennent les genres Bacteroides et Prevotella.
- Les **Actinobacteria** sont des bactéries à Gram positif, parmi lesquelles les genres Bifidobacterium, Corynebacterium, Propionibacterium, Atopobium sont les plus fréquemment détectés.
- Le **Proteobacteria** sont des bactéries à Gram négatif, dont notamment la famille des entérobactéries, dont les espèces Enterobacter.

Il est important de noter qu'il n'existe pas de « microbiote idéal » de l'enfance, ni de microbiote « type » sain, en raison de l'immense diversité des microbiotes. Cela est plutôt lié à la richesse et à la diversité du microbiote intestinal (Fan & Pedersen, 2021) (32).

2) Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal durant le développement

Comme mentionné précédemment, à la naissance et pendant les premiers mois de vie, la composition du microbiote et la proportion des différents phyla peut différer considérablement d'un sujet à l'autre sous l'influence de différents facteurs (33). La **figure 1** résume les facteurs influençant le microbiote intestinal pendant le développement.

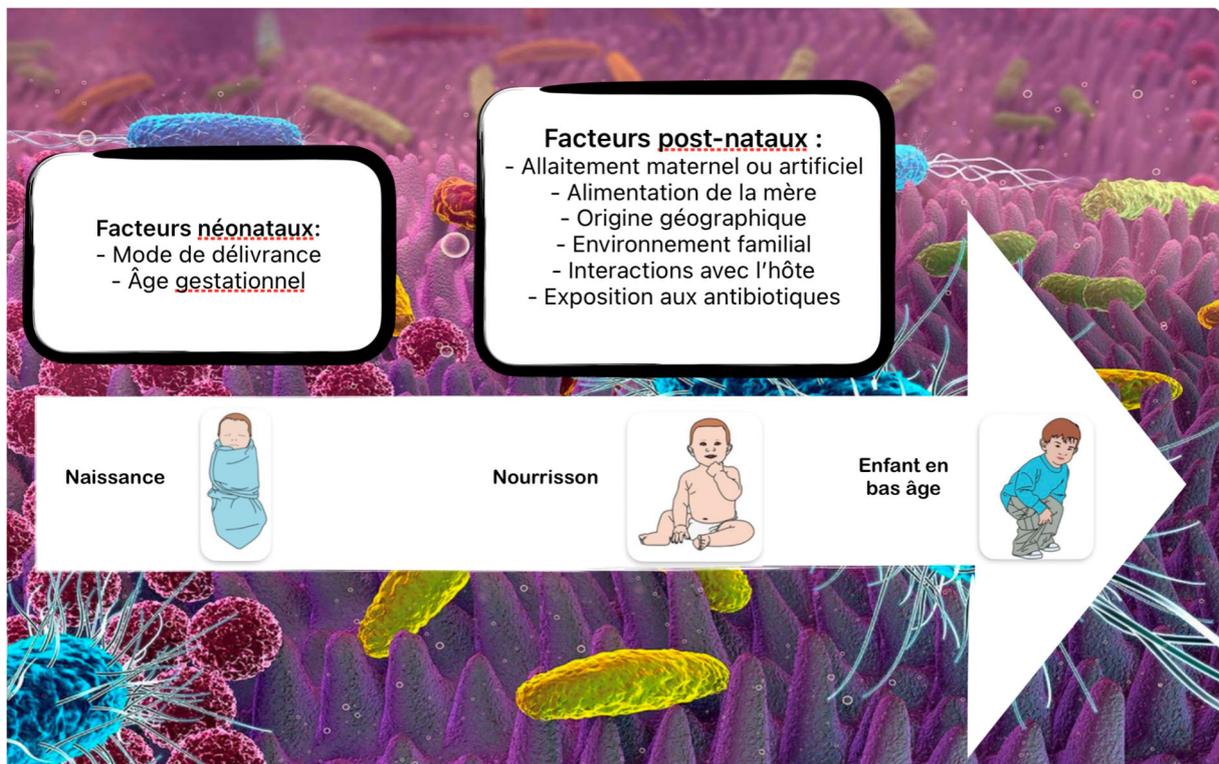


Figure 1 : Facteurs influençant le microbiote intestinal pendant la période de développement (d'après Milani et al., 2017)

3) Dynamique du microbiote intestinal : de la résilience à la dysbiose

Le microbiote est un écosystème en perpétuelle dynamique. Il possède des propriétés de résilience qui lui confèrent une stabilité et une certaine « plasticité » face aux influences extérieures : la résilience est la capacité du microbiote à assimiler des modifications ponctuelles provenant de son environnement (changement d'alimentation, prise de traitements) et à revenir à son état de base (34). Cette propriété de résilience peut cependant être compromise, par exemple via l'utilisation répétée d'antibiotiques, entraînant des modifications profondes et

durables dans sa composition. Ces changements sont principalement associés au spectre d'action des médicaments utilisés. Une augmentation des bactéries Gram-négatives, ayant un impact métabolique défavorable, a été fréquemment documentée. Cela est particulièrement vrai chez les enfants, il a été démontré que certains antibiotiques perturbent le processus de colonisation, produisant des modifications durables dans la composition et l'activité métabolique du microbiote intestinal (35).

Comme vu précédemment, les transitions dans l'établissement du microbiote intestinal au cours des deux premières années de vie sont importantes et suggèrent que des perturbations pendant cette période pourraient conduire à des effets néfastes sur la santé de l'enfant à long terme (36).

Ces altérations peuvent mener à un déséquilibre entre le microbiote intestinal et la physiologie de l'hôte et mener à des atteintes pathologiques : il s'agit de la dysbiose. Cette dysbiose est elle-même sujette à la grande capacité de résilience du microbiote intestinal, rendant très difficile la restauration d'un équilibre physiologique (29).

II. Microbiote intestinal et neurodéveloppement

1) Implication du microbiote intestinal dans le développement du système nerveux central (SNC)

Le microbiote intestinal est essentiel au développement normal du SNC. Lors des « 1 000 premiers jours », le SNC a une croissance exponentielle en co-évolution avec un microbiote intestinal en cours de formation : c'est une fenêtre de développement critique caractérisée par une évolution rapide de la colonisation microbienne intestinale parallèlement à des changements dans l'organisation neuronale. Les régions et les processus cérébraux qui se développent rapidement au cours de la période allant du début du troisième trimestre de grossesse à 12-24 mois après la naissance soutiennent l'apprentissage basé sur le langage et l'apprentissage implicite (*« apprentissage qui n'implique pas l'intention d'apprendre, et conduit généralement à une modification comportementale sans que des connaissances associées puissent être identifiées et partagées »*) (37), ainsi que la myélinisation des neurones. Dans le même temps se mettent en place les systèmes de neurotransmetteurs qui sont notamment impliqués dans la régulation des émotions et du système de récompense (28) (38) (39).

Les espèces microbiennes sont essentielles chez l'enfant car elles participent à la synthèse de vitamines et d'hormones mais aussi de molécules fondamentales pour le développement du cerveau : il a été démontré qu'elles synthétisent des neurotransmetteurs identiques à ceux de leur hôte (entre autres sérotonine, dopamine, GABA, acétylcholine et noradrénaline) et seraient donc capables d'activer le système nerveux (Roshchina et al., 2010) (40). On retrouve les mêmes gènes codant pour la synthèse de la sérotonine à la fois dans le microbiote intestinal et dans les cellules du SNC ; 80% de la synthèse de ce neurotransmetteur se ferait dans le tube digestif. Bien qu'il n'a pas encore été démontré à ce jour que tous les neurotransmetteurs synthétisés par le microbiote pouvaient être directement intégrés dans le SNC chez l'humain (les données actuelles ne décrivent que leur action in situ sur le système nerveux entérique, qui lui même « dialogue » avec le SNC), cela a été démontré chez l'animal (41) (42).

Le microbiote intestinal synthétise également des acides gras à chaîne courte (AGCCs) qui sont métabolisés par le cerveau et qui pourraient jouer un rôle crucial dans le neurodéveloppement (43), parmi lesquels le butyrate qui est capable de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Chez la souris, il a été montré que le butyrate réduit les troubles cognitifs (44).

Le microbiote intestinal contrôlerait également la maturation et la fonction de la microglie dans le SNC (45). Par ailleurs, selon Braniste et al., il pourrait aussi jouer un rôle majeur dans la protection du SNC en participant à l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (46).

De nombreuses études chez l'animal démontrent que l'absence de microbiote intestinal serait associée à plusieurs problèmes de développement du SNC ainsi qu'à des troubles du comportement (38) (47) (48). Sudo et al., ont notamment démontré l'importance du développement du microbiote intestinal dans la période périnatale chez la souris, en identifiant qu'il était impliqué dans la programmation de la réponse au stress du système hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) : comparées aux souris contrôles « avec microbiote », les souris « sans microbiote » (embryon de souris produit par fécondation in vitro puis transplanté dans une mère « sans germe », dépourvue de tout micro-organisme et hébergée dans des isolateurs étroitement contrôlés et surveillés pour éviter toute contamination) présentaient une réponse au stress exagérée et un comportement de type anxieux, mais ces anomalies étaient réversibles si le microbiote intestinal était reconstitué avant l'âge de 6 semaines.

2) Voies d'actions du microbiote intestinal sur le SNC : l'axe microbiote-intestin-cerveau

D'une manière générale, le microbiote intestinal a la capacité de modifier la physiologie de son hôte de deux manières : d'une part, par la libération de molécules dans la lumière intestinale (telles que les produits de fermentation) et d'autre part, par l'action des molécules de la paroi bactérienne qui sont reconnues par les systèmes immunitaire et nerveux du tractus gastro-intestinal (49). C'est l'axe microbiote intestinal -cerveau, ou « gut-brain axis ».

Le microbiote produit notamment des AGCCs tels que le propionate, le butyrate et l'acétate qui passent dans la circulation sanguine ; mais également des neurotransmetteurs qui peuvent entrer dans la circulation et traverser la barrière hémato-encéphalique ; enfin il module le métabolisme du tryptophane et les métabolites en aval (la sérotonine, l'acide kynurénique et l'acide quinolinique) (50).

Ces différentes catégories de molécules d'origine microbienne peuvent agir sur le système nerveux central à travers quatre voies différentes (9) (51) (52) :

- sanguine : par la production de métabolites qui passent dans la circulation sanguine puis pour certains traversent la barrière hémato-encéphalique.
- nerveuse : les voies neuronales et spinales, en particulier les voies de signalisation afférentes du nerf vague, sont essentielles pour médier l'effet du microbiote intestinal sur la fonction cérébrale et le comportement, c'est un axe bidirectionnel.
- endocrine : les cellules endocrines du tube digestif sont stimulées par certaines de ces molécules et libèrent en réponse des neuropeptides qui peuvent alors agir localement sur les afférences du système nerveux entérique ou gagner le SNC par la circulation systémique.
- immunitaire : régulation de l'activité immunitaire et production de cytokines pro-inflammatoires qui peuvent soit stimuler l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pour produire de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH), de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et du cortisol (c'est l'axe « du stress »), soit avoir un impact direct sur l'activité immunitaire du SNC.

L'ensemble des voies d'actions du microbiote intestinal sur le SNC est résumé dans la **figure 2**.

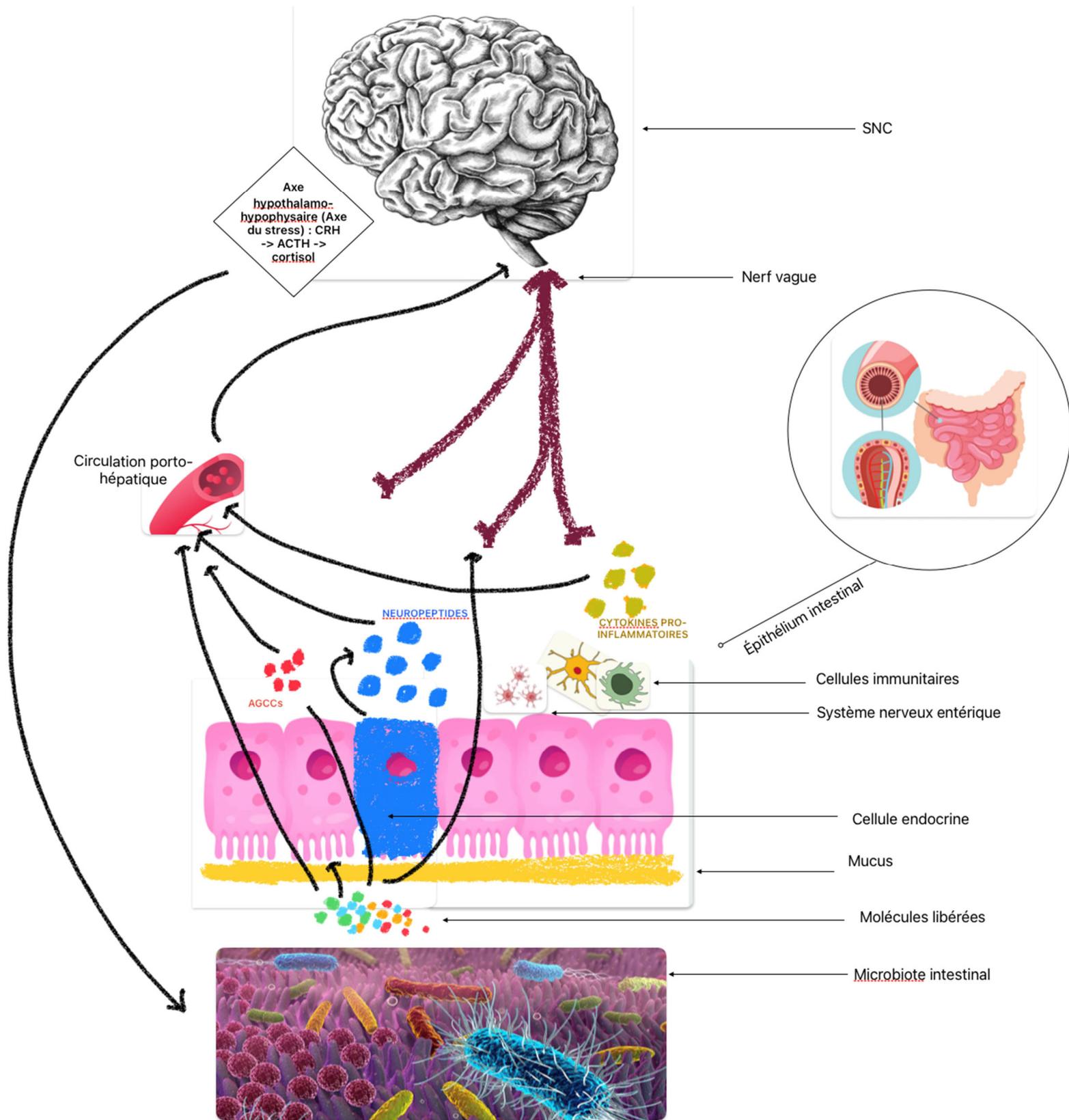


Figure 2 : L'axe microbiote-intestin-cerveau (d'après Cryan & Dinan, 2012)

III. Dysbiose et troubles du neurodéveloppement : une implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du trouble du spectre de l'autisme ?

1) Définition et données générales sur le trouble du spectre de l'autisme

a. Définition

L'origine du terme « autisme » provient de la contraction du mot grec « auto » signifiant « le soi » et du suffixe « -ismus » ou (« repli morbide sur soi »). Il a été introduit en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler pour décrire un état dans lequel les individus se détachent du monde extérieur pour se replier sur leur monde intérieur, caractérisé par une « *perte de contact avec la réalité associée à la prédominance relative et absolue de la vie intérieure* » (53). C'est une maladie est très hétérogène dans son expression et sa sévérité, pouvant affecter les performances verbales et non verbales des enfants qui en sont atteints.

Selon la HAS (54) : « Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) regroupe des situations cliniques diverses, entraînant des situations de handicap hétérogènes. Cette diversité clinique peut être précisée sous forme de catégories (troubles envahissants du développement TED) ou sous forme dimensionnelle (TSA), comme le propose la classification américaine Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) ». Le DSM-5 (55) classe le TSA parmi les troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des « *déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés* » et un « *caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités* » dont la sévérité est spécifiée selon le niveau d'aide requis par la personne dans ces différents domaines (**cf. Annexe 1**).

Actuellement, la classification de référence de l'autisme est la CIM-10 (56) qui classe les TED dans les troubles du développement psychique et qui précise que « *les TED sont un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations* » (**cf. Annexe 2**)

b. Épidémiologie

L'autisme est un enjeu de premier plan dans la santé publique. La prévalence des TSA est en constante augmentation dans le monde (57). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapporte que le comportement d'1 personne sur 100 est sur le spectre autistique) (58). En France, la HAS estime que les TSA concernent entre 0.9% et 1.2% des naissances (59). Aux Etats-Unis, la prévalence est plus importante que la moyenne mondiale et est aussi en constante augmentation : en 2023, les chiffres officiels du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estiment qu'un enfant âgé de moins de 8 ans sur 36 présente un TSA (60).

Il existe un sex-ratio important dans les TSA qui sont majoritairement décrits chez les garçons. Selon Loomes et al., ce ratio serait stabilisé à 4 ou 3 garçons pour 1 fille (61). Ce ratio varie cependant selon la sévérité et les comorbidités associées : le sex-ratio diminue avec la sévérité des symptômes autistiques ou si ils sont accompagnés d'une déficience intellectuelle (ratio 2/1). Il existe plus de garçons diagnostiqués avec un autisme à « haut potentiel intellectuel » (QI > 130) que les filles (ratio 6/1) (58).

c. Une maladie multifactorielle

L'héritabilité de cette maladie est importante. Certains gènes ont été identifiés dans les années 2000 comme augmentant le risque d'autisme. Il a été démontré par Genovese & Butler en 2023 que 50 à 80% de la variabilité dans le risque de TSA peut être attribuée à des facteurs génétiques, faisant de l'autisme le trouble neurodéveloppemental avec l'héritabilité la plus haute (62).

Cependant il s'agit d'une maladie multifactorielle avec de multiples facteurs de risque notamment environnementaux : l'âge parental (63), le syndrome métabolique maternel (64), l'exposition in utero à l'alcool (65), l'exposition in utero à certains traitements le plus connu étant l'acide valproïque (66), ou encore aux polluants environnementaux (67).

d. Échelles d'évaluation de l'autisme

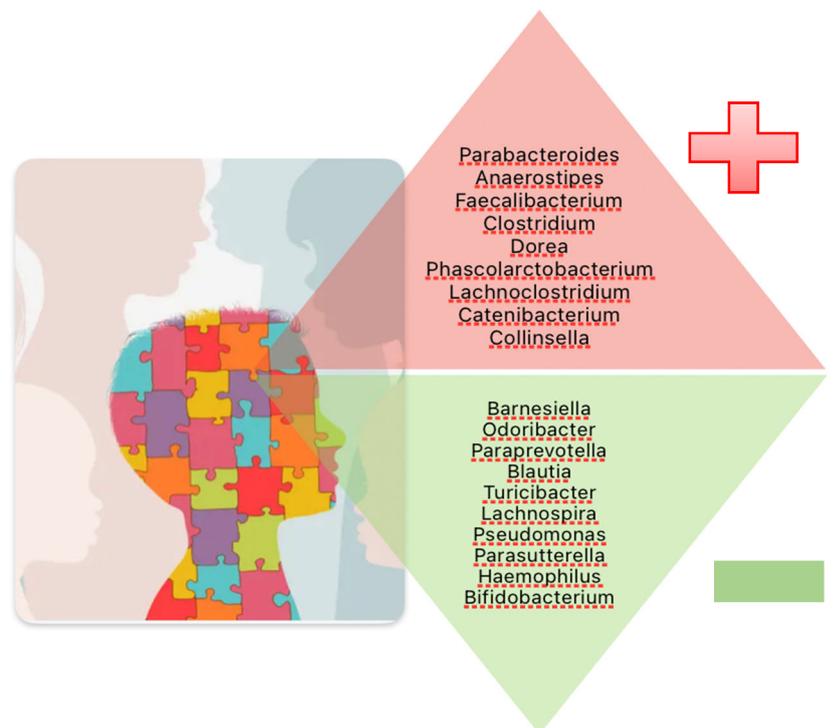
Pour évaluer la sévérité des symptômes, de nombreuses échelles existent dont les plus couramment utilisées et retrouvées dans la littérature scientifique sont l'ADOS, l'ADI-R, le CARS, le SRS et enfin le Vineland.

2) TSA : un microbiote différent ?

Les enfants autistes posséderaient des microbiotes intestinaux différents comparativement à ceux des enfants non atteints par des troubles neurodéveloppementaux, ainsi on observe fréquemment des désordres de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans les TSA (68) (69). Plusieurs études ont en effet mis en évidence une différence de composition du microbiote intestinal chez des enfants autistes en comparaison d'enfants témoins : certaines révèlent une augmentation des espèces du genre Clostridium (70) (71) (72) et une diminution des espèces du genre Bifidobacterium (73) (74). Dans l'étude de Finegold et al., des niveaux jusqu'à 10 fois plus élevés d'espèces Clostridium ont notamment été observés.

Plusieurs méta-analyses très récentes dont celle de Yang et al. en 2024, ont confirmé l'existence de cette dysbiose (75) (76). Iglesias-Vazquez et al. ont conclu à l'existence de cette dysbiose après avoir réuni 18 études (493 enfants avec autisme, comparés à 404 enfants sans autisme). Yang et al. ont quant à eux démontré dans leur méta-analyse l'existence de différences significatives dans l'abondance relative de Faecalibacterium, Clostridium, Dorea, Phascolarctobacterium, Catenibacterium, Odoribacter et Bifidobacterium entre les individus atteints de TSA et les témoins sans autisme qui sont restées stables de manière constante même après l'exclusion séquentielle d'études individuelles. Ces données sont détaillées dans la **figure 3**.

Figure 3 : Différences dans la Composition du microbiote Intestinal des enfants TSA par rapport aux enfants neurotypiques (d'après Yang et al., 2024)



3) Implication de la dysbiose dans la physiopathologie du TSA

Comme vu précédemment, les effets du microbiote intestinal sur le SNC en conditions physiologiques peuvent faire supposer qu'il pourrait également modifier le fonctionnement du SNC en situation de dysbiose. Or, les effets potentiels de la dysbiose sur le SNC sont possiblement plus importants pendant la période de développement.

L'hypothèse de l'existence d'une relation étroite entre le TSA et la dysbiose intestinale a été émise à plusieurs reprises (Li et al., 2017) et le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle majeur dans le déclenchement et l'aggravation des symptômes de l'autisme, en particulier chez les enfants présentant des symptômes gastro-intestinaux associés (douleurs abdominales chroniques, reflux, vomissements, troubles du transit) (77) (78).

Cette hypothèse repose sur plusieurs constatations : la différence dans la composition du microbiote chez les enfants TSA en comparaison avec les enfants sans autisme, la différence de concentration de certains métabolites bactériens dans le sang, mais aussi l'efficacité dans des études pré-cliniques de traitements visant à moduler le microbiote intestinal.

A. Implication potentielle du microbiote intestinal dans l'apparition d'un TSA

L'implication potentielle du microbiote intestinal dans la physiopathologie du TSA repose sur plusieurs hypothèses :

1. Par des **facteurs de risque maternels** (dysbiose maternelle, stress maternel) : plusieurs études menées par Fouhy et al. et Portune et al., ont montré que les femmes enceintes présentant une altération ou un déséquilibre de leur microbiote intestinal présentent souvent des taux circulants plus élevés de cytokines pro-inflammatoires (telles que TNF- α , IL-6 et IL-1b) et peuvent potentiellement donner naissance à des garçons présentant des problèmes de comportement (79) (80). D'autres études ont également retrouvé que les nourrissons nés de mères stressées présenteraient plus souvent une tendance à l'impulsivité, une anxiété ainsi que des troubles du spectre autistique (TSA) (81) (82).
- Par le **mode de naissance** : dans une méta-analyse récente réalisée par Chen et al. en 2024, portant sur 35 études, les souris nés par césarienne présentaient de manière statistiquement significative plus de troubles du neurodéveloppement que les souris contrôles (83). Chez

l'homme, certaines récentes études de cohorte menées par Zhang et al. en 2021 et Fritz et al. en 2024 suggèrent également que la naissance par césarienne pourrait augmenter le risque de troubles du neurodéveloppement (84) (85). Cependant ce lien entre la césarienne et le risque de développer un trouble de type ASD est très largement débattu et controversé en raison de l'existence de nombreux facteurs de confusion.

- Par le **processus même de colonisation du microbiote** : plusieurs études suggèrent que la colonisation digestive serait différente selon le genre. Il y aurait une présence plus marquée des lactobacilles et des bifidobactéries chez les filles (de « bonnes bactéries ») ; ce qui fait écho au sex ratio de l'autisme bien moins fréquent chez les filles que chez les garçons (86).
- Par l'**action d'agents perturbateurs provoquant une dysbiose intestinale** : les antibiotiques notamment altèrent directement la composition du microbiote intestinal et pourraient faire partie des éléments perturbateurs importants lors de la fenêtre critique de développement avant 3 ans, pouvant conduire à une dysbiose et donc à un état pro-inflammatoire durable. L'hypothèse est que les altérations du microbiote pourraient augmenter la perméabilité de la paroi intestinale, ce qui pourrait laisser passer des agents perturbateurs dans la circulation sanguine (bactéries pathogènes, toxines, virus, des cytokines pro-inflammatoires, etc.) (87), et conduire à une réponse inflammatoire. Or, il est aujourd'hui prouvé que l'augmentation du stress oxydatif et de l'inflammation joue un rôle important dans la pathogenèse des TSA (88).
- Par l'**augmentation de certains métabolites en situation de dysbiose** : certaines études ont trouvé des niveaux plus élevés d'acide proprionique chez les enfants TSA (un AGCC produit par Clostridium et Bacteroidetes), qui peut pénétrer la barrière hémato-encéphalique et provoquer des comportements de type autistique, tels que des troubles sociaux, comportementaux et cognitifs, en modulant les taux de sérotonine et de dopamine dans le cerveau (89). Des études post-mortem ont montré par ailleurs que la barrière hémato-encéphalique des enfants autistes exprimait de façon anormale certaines protéines de jonctions (90).

B. Implication potentielle du microbiote intestinal dans l'entretien des symptômes du TSA

Le microbiote intestinal pourrait également être impliqué dans l'entretien des symptômes de TSA. Cette hypothèse repose principalement sur la constatation d'une corrélation entre l'intensité des symptômes gastro-intestinaux des enfants autistes et la sévérité du TSA (91) (92) ; mais aussi avec d'autres comorbidités du TSA, telles que les troubles du sommeil, l'humeur anormale et les déficits sociaux.

Cependant, l'implication du microbiote intestinal et de la dysbiose dans la physiopathologie des troubles du spectre autistique par ces différents facteurs, n'est encore qu'une hypothèse qui doit être explorée à l'avenir.

Partie 2 : Revue systématique de la littérature

I. MATERIEL ET METHODES

1) Stratégie de recherche

Cette revue a été rédigée en accord avec les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (93).

Des recherches exhaustives dans plusieurs bases de données ont été effectuées : Pubmed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Google scholar. Les recherches portaient sur des articles publiés entre 2000 et 2022, puis deux recherches de mise à jour ont été effectuées en 2023 et en 2024. La stratégie de recherche consistait en une combinaison de mots clés liés aux concepts suivants : troubles du spectre autistique et interventions sur le microbiote intestinal (probiotiques, prébiotiques, TMF). La plateforme MeSH a été utilisée à la recherche de mots-clés.

Les mots clés utilisés étaient :

- autism OR ASD OR autism spectrum disorder OR autism spectrum disorders OR autistic
- AND probiotic OR probiotics OR probiotic therapy OR prebiotic OR prebiotics OR prebiotic therapy OR fecal microbiota transplantation OR microbiota transfer therapy
- AND gut brain axis.

Plusieurs restrictions ont été imposées lors de la recherche dans les bases de données électroniques quant à la langue (anglais ou français uniquement), la date de publication (ancienneté maximale 20 ans). Des recherches manuelles de références ont également été effectuées pour identifier d'éventuels articles supplémentaires, en examinant les références des études sélectionnées et des articles de synthèse pertinents. Une analyse des registres en ligne (le National Institutes of Health Trials Registry (ClinicalTrials.gov) des États-Unis et de la plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques de l'Organisation mondiale de la santé (ICTRP)) a également été réalisée en 2022 et en 2024.

2) Sélection des études

Tous les articles fournissant suffisamment d'informations sur les études concernant les stratégies thérapeutiques axées sur l'axe microbiote intestinal-cerveau dans le TSA ont été analysés.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- *Type d'étude* : essais cliniques portant sur les interventions ciblant la dysbiose chez des patients TSA (prébiotiques, probiotiques et/ou TMF)
- pour les prébiotiques et probiotiques : essais contrôlés randomisés uniquement (ECR) en double aveugle, en groupes croisés ou parallèles
- pour la TMF : essais contrôlés randomisés et essais ouverts uniquement
- *Population cible* : enfants avec un diagnostic clinique primaire de trouble du spectre autistique
- *Intervention* : effets des probiotiques, des prébiotiques, des traitements symbiotiques et/ou de la TMF comme sujet principal de l'article
- *Critère de jugement principal* : études considérant les changements comportementaux/symptomatiques des enfants TSA au moyen de scores obtenus par des questionnaires validés pour évaluer la sévérité et/ou les troubles du comportements dans cette population (principalement l'échelle d'évaluation de l'autisme infantile (CARS), la liste de contrôle du comportement autistique (ABC), l'échelle de réactivité sociale (SRS), du programme d'observation diagnostique de l'autisme (ADOS), la liste de contrôle d'évaluation du traitement de l'autisme (ATEC), l'échelle de comportement adaptatif de Vineland (VABS)
- *Critère de jugement secondaire* : innocuité des interventions étudiées
- *Ancienneté de l'étude* : 15 ans maximum

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Enquêtes précliniques utilisant des animaux de laboratoire
- Études manquant de critères d'inclusion et d'exclusion précis et distincts
- Revues non systématiques, protocoles d'étude, rapports de cas, résumés de conférences, lettres à l'éditeur, commentaires, études préliminaires ou pré-impression ont été exclus
- Études rédigées dans une autre langue que l'anglais ou le français

3) Extraction des données

Une première lecture a permis de procéder à un premier tri de la littérature recueillie. Ce tri impliquait l'évaluation des résumés et des titres pour déterminer les ouvrages qui répondaient à nos critères prédéterminés. Par la suite, une deuxième lecture a permis d'évaluer de manière plus approfondie les études sélectionnées : examen individuel des articles en texte intégral et extraction des données pertinentes englobant les caractéristiques fondamentales des participants, la taille des échantillons, les détails des interventions, les mesures comparatives, les durées des interventions, les évaluations des symptômes comportementaux associés à l'autisme.

4) Validation de la qualité des études

La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée. Les essais contrôlés randomisés (ECR) ont été évalués à l'aide de l'outil Cochrane révisé d'évaluation du risque de biais pour les essais randomisés (RoB) (94), qui comprend six domaines de biais : biais découlant du processus de randomisation, biais dû à des écarts par rapport aux interventions prévues, biais dû à des données de résultat manquantes, biais dans la mesure du résultat, biais dans la sélection du résultat rapporté et biais global. Si au moins un des domaines était jugé comme élevé, l'essai était considéré comme présentant un risque élevé de biais. Si tous les domaines étaient jugés comme faibles, l'essai était considéré comme présentant un faible risque de biais.

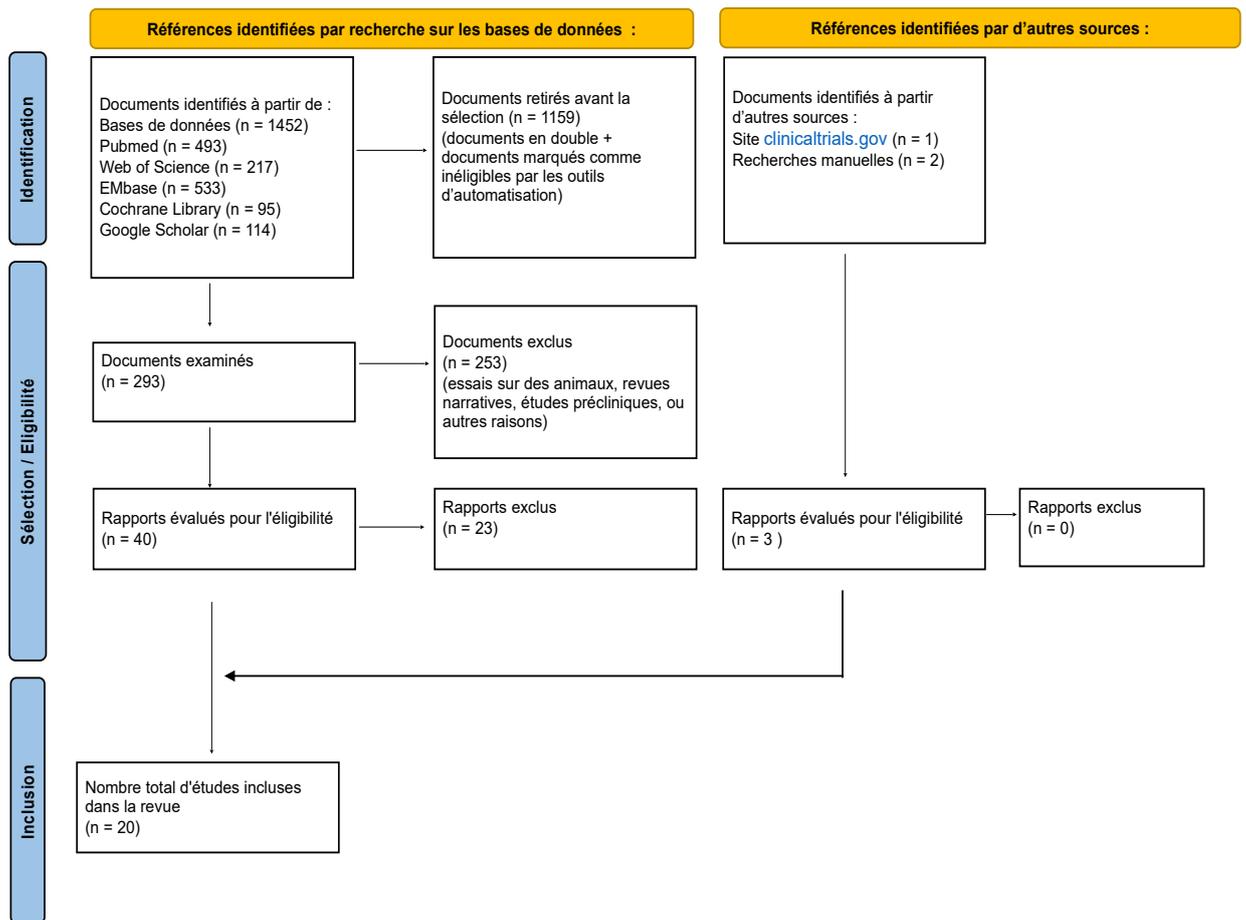
5) Synthèse des données des méta-analyses existantes sur le sujet

Il a également été réalisé une synthèse globale de la littérature en effectuant des recherches systématiques dans les mêmes bases de données (Pubmed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Google scholar) pour rassembler et comparer les résultats des revues systématiques d'essais contrôlés randomisés et des méta-analyses déjà existantes sur le sujet. Les revues non systématiques et les revues systématiques d'essais non contrôlés randomisés furent exclues. La qualité des revues éligibles a été évaluée selon les critères SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (95).

II. RESULTATS

Le diagramme de flux selon la méthode PRISMA utilisée dans cette revue systématique est présenté dans la **figure 1**.

Figure 1 : **PRISMA 2020 flow diagram** : Diagramme de flux PRISMA



1) Caractéristiques des études incluses

Après une revue détaillée des articles complets, 20 essais répondaient à nos critères d'inclusion prédéfinis. Les caractéristiques de ces essais sont résumées dans le **tableau 1**.

Sur les 20 études incluses, 10 étudiaient des probiotiques (96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105), 2 étudiaient des prébiotiques (106, 107), 2 utilisaient une association de pré- et de probiotiques (108, 109) et 6 étudiaient la TMF (110, 111, 112, 113, 114, 115).

Les études provenaient de plusieurs pays différents : 5 venaient des États-Unis (101, 103, 109, 114, 115) 5 de Chine (108, 110, 111, 112, 113), 3 d'Angleterre (99, 105, 107), 4 d'Italie (96, 97, 100, 102), 2 de Taïwan (98, 104) et 1 d'Australie (106).

Les études concernant les interventions avec prébiotiques et probiotiques étaient toutes des essais contrôlés randomisés en groupe parallèles ou en crossover (96 à 109). Pour les études concernant la TMF, 2 étaient des essais contrôlés randomisés (110, 113) et 4 étaient des essais ouverts (111, 112, 114, 115). La plupart étaient des études monocentriques. La majorité des études ont été publiées au cours des 10 dernières années (une seule est plus ancienne et a été publiée en 2010) (105).

La plupart des enfants inclus dans les études sont des garçons atteints de TSA ; dans 2 études (110, 113) le sexe des participants n'est pas précisé . Dans la quasi-totalité des études, la population était composée d'enfants âgés de 1 à 17 ans (sauf pour 1 étude : âgés de 3 à 20 ans). Les tailles d'échantillon sont relativement petites, allant de 8 à 103 sujets maximum.

La plupart des études ont rapporté des symptômes gastro-intestinaux comme comorbidité médicale associée au TSA. Aucune étude ne traite des habitudes alimentaires ou des apports alimentaires des sujets enrôlés avant ou après l'intervention, ainsi que des potentielles interactions avec un éventuel traitement médicamenteux concomitant, même si dans certaines études les médicaments (y compris les antibiotiques) ont été exclus pendant au moins un mois avant la période d'échantillonnage. Comme indiqué dans le tableau 1, certaines études incluait une analyse du microbiote avant et après chez les participants, mais 5 des 20 études analysées ne présentaient pas de données sur le microbiote (97, 98, 99, 102, 104).

Le type d'intervention étudiée pour les probiotiques varie selon les essais, avec une grande variabilité dans les souches et les différentes formulations utilisées : souche probiotique unique (96, 98, 104, 105) ou formulations probiotiques mélangées (97, 99, 100, 102, 103). Ces interventions sont principalement basées sur les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, avec une minorité d'études testant les espèces *Streptococcus*.

Les interventions à base de prébiotiques se faisaient à base de galacto-oligosaccharides.

Pour les interventions à base de prébiotiques et de probiotiques, la thérapie est principalement administrée par voie orale, en gélules ou en sachets à prendre quotidiennement. Pour la TMF, la thérapie pouvait être administrée par voie orale (gélules, SNG) ou par voie rectale (rectoscopie). La durée du traitement variait entre 21 jours et 6 mois.

Pour la TMF, il était utilisé du HSGM (*human standardized gut microbiota*) à base d'échantillons de selles de 3 à 5 donneurs sains.

Les études portant sur la TMF diffèrent par le type, la procédure et la durée des interventions étudiées. Le protocole de traitement mené par Kang et al. (114) a débuté par 14 jours de vancomycine orale puis les patients ont reçu un lavage intestinal et un traitement d'entretien avec des inhibiteurs de la pompe à protons, tandis que dans celui mené par Li et al. (112) les patients n'ont pas reçu d'antibiotiques ni d'inhibiteurs de la pompe à protons avant la TMF.

Dans la majorité des études, les résultats concernant les changements enregistrés dans les symptômes et la gravité du TSA chez les sujets examinés ont été principalement évalués par des questionnaires remplis par les parents plutôt qu'à un examen direct par les cliniciens. Les instruments d'évaluation ont été très variables d'une étude à l'autre, même si les plus fréquemment utilisés pour évaluer le comportement lié au TSA ont été l'ATEC et l'ABC. Dans plusieurs d'études, des évaluations standardisées comme CARS, ADOS, ADI, CGI, Vineland sont également utilisées.

Une minorité d'études incluent un groupe témoin sain. De même, seulement 5 études incluent un groupe placebo dans la conception de l'étude.

Tableau 1 : Caractéristiques des essais cliniques inclus examinant les effets des probiotiques, des prébiotiques ou de la transplantation de microbiote fécal (TMF) chez les patients atteints de troubles du spectre autistique

Référence	Pays	Type d'étude	Taille de l'échantillon (n garçons/ filles)	Age	Intervention	Comparateur	Durée du traitement	Outils d'évaluation des résultats	Résultat sur le comportement / les symptômes d'ASD	Séquençage du microbiote	Effets sur le microbiote	Limites
PROBIOTIQUES												
Mazzone et al., 2024 (96)	Italie	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo	43 (35/8)	2-8 ans	L. reuteri	Placebo (non détaillé)	6 mois	ADOS SRS RBS-R CBCL ABAS PSSI	Ø ADOS amélioration significative SRS (p=0,031)	OUI	Pas d'effet significatif sur plusieurs mesures de la diversité alpha et de la diversité bêta	Petit échantillon, biais de recrutement (garçons>filles), échantillons ayant des caractéristiques différentes au départ (QI plus élevé dans le groupe traitement)
Billeci et al., 2023 (97)	Italie	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, contre placebo	63 (35/11)	3-6 ans	Vivomixx® (huit souches probiotiques : S. thermophilus, B. breve, B. longum, B. infantis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. delbrueckii subsp. bulgaricus)	Placebo (non détaillé)	6 mois	CARS	↑ statistiquement significative de la cohérence frontopolaire dans les bandes bêta et gamma en EEG (p = 0.012) corrélée à une amélioration des compétences écrites du VABS-II (p=0.007)	NON	-	Petit échantillon, sujets d'âges très différents, difficulté de réaliser des EEG dans un échantillon de jeunes enfants atteints de TSA, pas d'ajustement statistique du p
Liu et al., 2023 (98)	Taiwan	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en groupes parallèles, contre placebo	82 (72/10)	2,5-7 ans	L. plantarum PS128 (2 capsules/jour)	Cellulose microcristalline (capsules)	4 mois (4 mois probiotiques seuls ou 2 mois probiotiques +2 mois placebo)	ASEBA ADHDT	↑ amélioration statistiquement significative de l'item « anxiété/dépression » de l'échelle ASEBA (p=0,025), Ø ADHDT	NON	-	Biais d'évaluation des résultats, pas d'analyse du microbiote
Simmons et al., 2022 (99)	Angleterre	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en crossover	69 (57/12)	7,8 ans (en moyenne)	Vivomixx® (huit souches probiotiques : S. thermophilus, B. breve, B. longum, B. infantis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. delbrueckii subsp. bulgaricus), 450 milliards UFC/sachet	Maltose et de dioxyde de silicium	Vivomixx 12 semaines / 4 semaines wash out / placebo 12 semaines	ATEC ABC APSI	Ø ATEC, ABC, APSI (en comparaison à l'état de base) (tendances à l'amélioration non significatives)	NON	-	Echantillon de petite taille, Taux d'abandon élevé : 11/69 n'ont pas complété l'étude, pas d'analyse du microbiote
Giudetti et al., 2022 (100)	Italie	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en crossover	61 (11/50)	2-16 ans	10*10 ⁹ UFC du mélange probiotique contenant : L. fermentum LF10, L.salivarius LS03, L.plantarum LP01, L.salivarius LS03, L.plantarum LP01 + mélange de 5 espèces de B.longum (2 sachets de 2,5g / jour pendant 1 mois puis 1 sachet/jour pendant 2 mois)	Maltodextrine sous forme de poudre	3 mois / 2 mois wash-out / 3 mois	PEP-3 PSI VABS-II SRS	améliorations significatives des compétences en communication et du langage réceptif, réduction du stress perçu ↓ PSSI (p=0,01) ↓ Vineland (p=0,01) ↓ PEP3 (p=0,05) Ø SRS (en comparaison avec le placebo)	OUI	Pas d'effet significatif sur la diversité alpha, changement significatif de la beta diversité après ttt	Echantillon de petite taille, manque de puissance statistique, effet placebo possible
Kong et al., 2021 (101)	Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, contre placebo	35 (26/9)	3-20 ans (moyenne 10,3)	Lactobacillus plantarum PS128 : 2 gélules / jour (6 *10 ⁹ UFC) 16 semaines probiotique ou placebo / puis probiotique + ocytocine ou placebo + ocytocine (Syntocinon® spray intranasal)	Gélules de cellulose microcristalline	28 semaines avec 3 visites pour mesurer les résultats à 0, 16 et 28 semaines	SRS ABC	- Ø ABC , SRS : réduction non significative des scores ABC et SRS dans le groupe probiotique seul - mais ↓ significative ABC (p=0,077) dans le groupe probiotique + ocytocine	OUI	Amélioration de la composition du microbiote intestinal	Echantillon de petite taille, faible puissance statistique, grande différence de tranche d'âge (pas de sous groupes), conception en deux étapes et non en groupes 2*2
Santocchi et al., 2020 (102)	Italie	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en groupes parallèles	85 (71/14)	4,2 ans (moyenne)	Vivomixx® (huit souches probiotiques : S. thermophilus, B. breve, B. longum, B. infantis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. delbrueckii subsp. bulgaricus), 450 milliards UFC/sachet (2 sachets/jour le premier mois de traitement et 1 sachet/ jour les 5 mois suivants)	Maltose et dioxyde de silicium	6 mois	ADI-R ADOS-CSS CBCL PSI RBS-R SCQ VABS-II	- Ø ADOS-CSS, ADI-R, SCQ, RBS-Revised, CBCL - augmentation significative du score VABS (probiotiques vs placebo) (p=0,014)	NON	-	Taux d'abandon élevé (63/85 ont fini l'étude) Pas d'analyse du microbiote

Référence	Pays	Type d'étude	Taille de l'échantillon (n garçons/ filles)	Age	Intervention	Comparateur	Durée du traitement	Outils d'évaluation des résultats	Résultat sur le comportement / les symptômes d'ASD	Séquençage du microbiote	Effets sur le microbiote	Limites
Arnold et al., 2019 (103)	Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en crossover	10 (6/4)	3-12 ans	VISBIOME (quatre souches de lactobacilles [L. casei, L. plantarum, L. acidophilus et L. delbrueckii subsp. bulgaricus], trois souches de bifidobactéries [B. longum, B. infantis et B. breve], une souche de S. thermophiles, et de l'amidon.), 900 milliards d'UFC/sachet (un demi-sachet à chaque fois, deux fois par jour)	Placebo (non détaillé)	8sem	SRS ABC CSHQ PSI PRAS-ASD	Ø ABC, SRS (en comparaison avec le placebo) Tendance à l'amélioration de l'anxiété non statistiquement significative	OUI	Ø changement spécifique associé au traitement n'a été observé dans la diversité ou la composition au niveau des espèces bactériennes	Echantillon de très petite taille, Taux d'abandon élevé (10/13 ont fini l'étude) faible puissance statistique Temps de wash out court
Liu, et al., 2019 (104)	Taiwan	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en groupes parallèles	80 (80/0)	7-15 ans	L. plantarum PS128, 30 milliards UFC/ capsule (une capsule par jour)	Cellulose microcristalline (capsules)	4sem	SRS ABC CGI CBCL SNAP-IV	- Ø ABC, CBCL, CGI-S (en comparaison avec le placebo) - ↓ scores d'utilisation du corps et des objets (p = 0,04) ; score SRS-total (p = 0,04) ; anxiété (p = 0,02), SNAP-IV hyperactivité/impulsivité (p = 0,04) et défiance (p = 0,045). Des différences plus importantes ont été obtenues dans le groupe d'âge de 7 à 12 ans (p=0,03)	NON	-	Taux d'abandon élevé (9/80 ont quitté l'étude) haut risque de biais pour l'analyse des résultats ; biais de sélection (garçons uniquement) ; pas d'analyse du microbiote
Parracho et al., 2010 (105)	Angleterre	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en crossover	62 (59/3)	4-16 ans	L. plantarum WCFS1, 45 milliards UFC/ capsule (une capsule par jour pendant 3 semaines)	Maltodextrine (glucidex IT12)	3sem	DBC TBPS	Ø DBC, TBPS (par rapport à l'état de base)	OUI	Non rapporté	Echantillon de petite taille, Taux d'abandon très élevé (17/62 ont fini l'étude)
PREBIOTIQUES												
Palmer et al., 2024 (106)	Australie	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en groupes parallèles	41 (21/14)	4-10 ans	2.4 g/j prebiotique (GOSYAN® GOS)	2.4 g/j placebo (maltodextrin D28, Manildra®)	6sem	SRS BAMBI	ø SRS, BAMBI	OUI	abondance relative de Bifidobacterium multipliée * 3 dans le groupe d'intervention (p = 0,001) Aucune différence entre les groupes pour la diversité alpha et bêta	Echantillon de petite taille, critères d'inclusion larges, biais de confusion car conseils d'intervention diététique
Grimaldi et al., 2018 (107)	Angleterre	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en groupes parallèles	41 (31/10)	4-11 ans	Régime d'exclusion + mélange B-GOS® (Bimuno® : 80% galacto oligosaccharides) ou régime sans restriction + mélange B-GOS®	Régime d'exclusion + Maltodextrine—GLUCIDEX® ou Régime sans restriction + Maltodextrine—GLUCIDEX®	6sem	ATEC EQ-SQ SCAS-P	↓ ATEC, AQ: amélioration du comportement antisocial dans le groupe B-GOS (p<0,05) ø EQ-SQ, SCAS-P (régime d'exclusion + probiotiques par rapport aux trois autres groupes)	OUI	↑ Lachnospiraceae	Echantillon de petite taille, Taux d'abandon élevé (26/41 ont fini l'étude)
COMBINAISON PROBIOTIQUES + PREBIOTIQUES												
Wang et al., 2020 (108)	Chine	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en groupes parallèles	26 (24/2)	3-9 ans	Probiotiques (quatre souches : B. infantis Bi-26, L. rhamnosus HN001, B. lactis BL-04, L. paracasei LPC-37) + FOS (fructo-oligosaccharide)	Maltodextrine	1, 2 ou 3.6 mois	ATEC	↓ Scores ATEC totaux (p=0,009) (par rapport à l'état de base)	OUI	↓ abondance de Clostridium et ↑ de B. longum après intervention probiotiques + FOS (aucune différence dans le groupe placebo)	Echantillon de petite taille, Pas de groupe contrôle évaluant l'effet des probiotiques seuls
Sanctuary et al., 2019 (109)	Etats-Unis	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, en crossover	8 (7/1)	2-11 ans	Probiotique (B. longum subsp. infantis), 20 milliards d'UFC/jour + BCP (oligosaccharides : mélange de colostrum bovin) et autres nutriments (calcium, sodium et potassium) ; 0,15 g/lb (poids corporel)/jour	BCP (oligosaccharides : mélange de colostrum bovin)	5sem + 2 semaines wash out + 5 semaines	ABC RBS-R ABAS	Ø Total ABC, RBS-R, ABAS-II ↓ stéréotypiques (p=0,034)	OUI	Pas d'effet notable	Echantillon de très petite taille, Taux d'abandon élevé (8/20 ont fini l'étude) Pas de groupe contrôle évaluant l'effet des probiotiques seuls
TMF												
Wan et al., 2024 (110)	Chine	Essai contrôlé randomisé, double aveugle, contre placebo	103 (non précisé)	4-14 ans	Capsules de TMF de 5 donneurs sains pendant 2 fois 6 jours	Placebo (non détaillé)	2 fois 6 jours (1ère et 5ème semaine), mesure des résultats à la 9ème et la 17ème semaine	SRS-2 ABC Vineland-3	Ø SRS-2, ABC, amélioration de la socialisation du Vineland-3 (p=0,037) (par rapport à l'état de base)	OUI	La diversité bêta dans le groupe FMT était significativement plus élevée que celle du groupe placebo à la 9e semaine	Effet placebo significatif, critères d'inclusion/exclusion non détaillés, pas de description précise de la TMF

Référence	Pays	Type d'étude	Taille de l'échantillon (n garçons/filles)	Age	Intervention	Comparateur	Durée du traitement	Outils d'évaluation des résultats	Résultat sur le comportement / les symptômes d'ASD	Séquençage du microbiote	Effets sur le microbiote	Limites
Li et al. (2024) (111)	Chine	Etude ouverte simple bras	98 (80/18)	5-9 ans	73 enfants : capsules de TMF de 3 donneurs sains pendant 3 jours/semaine pendant 1 mois ; 13 enfants : voie rectale ; 12 enfants / SNG	-	4 fois 3 jours ; et suivi à 2 mois après la fin du traitement	ABC CARS SRS	Tendance à l'amélioration non significative ABC, CARS, SRS	NON	-	Etude ouverte, pas de groupe contrôle, possible biais de recrutement
Li et al. (2021) (112)	Chine	Etude ouverte	40 (37/3)	3-17 ans	Voie rectale : 2 * 10 ¹⁴ UFC, 50-100 mL /semaine. Voie orale : 2 * 10 ¹⁴ UFC, 8-16 capsules 1/semaine, (+polyethylene glycol)	-	1 mois de TMF et 2 mois de suivi après la fin du traitement	ABC CARS	↓ ABC, CARS, anxiété parentale (p<0,05) par rapport à l'état de base et à 8 semaines	OUI	À 4 semaines : pas d'effet sur la diversité du MI A 8 semaines : tendance à l'augmentation de la diversité bactérienne	Etude ouverte. Pas de groupe placebo, pas d'étud sur le long terme
Zhao et al. (2019) abstract (113)	Chine	Essai randomisé contrôlé par liste d'attente	48 (non précisés)	7-16 ans	TMF 2* sous AG (gastro ou coloscopie) : à 0 et 2 mois	« rééducation » sans précision	2 mois + 2 mois de suivi post ttt	CARS	↓ CARS (p< 0.001) après la 1ère TMF mais non significative après la 2ème TMF	OUI	modification persistante du MI des patients TSA avec ↓ Bacteroides fragilis ; changements CARS corrélés négativement à l'abondance de Coprococcus Comes (p=0.02)	Etude ouverte, petit échantillon, 6 sujets 48 n'ont pas termin l'étude, pas de groupe placebo
Kang et al. (2017, 2019) (114) (115)	Etats-Unis	Études ouvertes simple bras	18 (16/2)	7-17 ans	SHGM : microbiote intestinal humain standardisé (dose initiale : 2,5 * 10 ¹² cellules/jour et dose d'entretien : 2,5 * 10 ⁹ cellules/jour pendant 7 ou 8 semaines (+vancomycine + MoviPrep + Prilosec)	-	10 semaines, suivi supplémentaire à la semaine 18 et à la 2ème année	PGI-III CARS SRS VABS ABC	A 8 Semaines ↓ PGI-III, CARS, SRS, VABS, ABC (p < 0.001) (par rapport à l'état de base) // A 2 ans : RÉSULTATS INCONNUS	OUI	changements dans le microbiote intestinal ont duré 2 ans, avec notamment une augmentation significative de la diversité bactérienne et de l'abondance relative des bifidus et de Prevotella	Les changements de symptômes du TSA ne sont pas reportés 2 ans. Petit échantillon, étude ouverte Pas de groupe témoin Placebo

Abreviations:

- ABA, *applied behavior analysis* : Analyse appliquée du comportement
- ABAS-II, *adaptive behavior assessment system®-Second Edition* : Système d'évaluation du comportement adaptatif - deuxième édition (Harrison & Oakland, 2003)
- ABC, *aberrant behavior checklist* : Echelle d'évaluation des comportements aberrants (Aman et al., 1985)
- ADI-R, *autism diagnostic interview-revised* : Entretien de diagnostic de l'autisme-nouvelle version (Le Couteur et Lord 1994)
- ADHDT, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Test*
- ADOS-CSS, *total ADOS calibrated severity score* : Indice de sévérité étalonné
- APSI, *Autism Parenting Stress Index (APSI)* : index de stress parental
- AQ, *autism-spectrum quotient* : Quotient du spectre de l'autisme
- ASEBA, *Achenbach System of Empirically Based Assessment* : Système d'évaluation empirique d'Achenbach
- ATEC, *autism treatment evaluation checklist* : Liste de contrôle d'évaluation du traitement de l'autisme
- BAMBI, *Brief Autism Mealtime Behaviour Index*
- CARS, *childhood autism rating scale* : Echelle d'évaluation de l'autisme infantile
- CBCL, *child behavior checklist* : Liste de contrôle du comportement de l'enfant
- CGI-I, *clinical global impression-improvement* : échelle d'amélioration de l'impression clinique globale
- CGI-S, *clinical global impression-severity* : échelle d'Impression globale clinique de la gravité
- CSHQ : questionnaire d'évaluation des troubles du sommeil
- DBC, *development behavior checklist*: Liste de contrôle du comportement développemental
- EQ-SQ, *empathy/systemizing quotient* : quotient d'empathie et quotient de systématisation
- FOS, fructo-oligosaccharides
- GOS, galacto-oligosaccharides
- PEP-3 : Echelle de profil psycho-éducatif
- PGI-III, *parent global impressions-III* : échelle d'impressions globales parentales
- PRAS-ASD, *Parent-Rated Anxiety Scale for Autism Spectrum Disorder* : échelle de stress parental dans les TSA
- PSS, *perceived Stress Scale* : Echelle de stress perçu
- RBS-R, *repetitive behaviors scale-revised* : échelle d'évaluation des comportements répétés et restreints
- SCAS-P, *Spence children's anxiety scale-parent version* : Echelle d'anxiété des enfants de Spence
- SCQ, *social communication questionnaire* : Questionnaire de communication sociale
- SHGM, *standardized human gut microbiota* : microbiote intestinal humain standardisé
- SNAP-IV, *Swanson, Nolan, and Pelham rating scale version 4* : Echelle d'évaluation SNAP-IV
- SRS, *social responsiveness scale* : Echelle de réciprocité sociale
- TBPS, *total behavior problem score* : Score global des problèmes de comportement
- VABS-II, *vineland adaptive behavior scales-II* : Échelles de comportement adaptatif de Vineland - 2nde édition
- Vineland : Échelles de comportement adaptatif de Vineland

2) Évaluation des biais et de la qualité des études

Les données évaluant le risque de biais des essais contrôlés randomisés sur les trois types d'interventions sont présentées graphiquement dans le **tableau 2**. Comme le montre le tableau, la plupart des études sont globalement à haut risque de biais.

Tableau 2 : Evaluation du risque de biais dans les essais randomisés selon Cochrane Collaboration

	Génération d'une séquence de randomisation (biais de sélection)	Secret d'attribution (biais de sélection)	Respect du double aveugle (biais de performance)	Evaluation en aveugle du critère de jugement (biais de détection)	Données de résultats incomplètes (biais d'attrition)	Rapport sélectif des critères de jugement (biais de notification)
PROBIOTIQUES						
Mazzone et al., 2024						
Billeci et al., 2023						
Liu et al., 2023						
Simmons et al., 2022						
Giudetti et al., 2022						
Kong et al., 2021						
Santocchi et al., 2020						
Arnold et al., 2019						
Liu, et al., 2019						
Parracho et al., 2010						
PREBIOTIQUES						
Palmer et al., 2024						
Grimaldi et al., 2018						
PRE+PROBIOTIQUES						
Wang et al., 2020						
Sanctuary et al., 2019						
TMF						
Wan et al., 2024						
Zhao et al., 2019						

Faible risque de biais :	
Possible risque de biais :	
Haut risque de biais :	

3) Évaluation des principaux résultats des interventions étudiées

A. Évaluation des principaux résultats des interventions sur les symptômes comportementaux liés au TSA

- **Probiotiques**

Quatre études ont examiné les impacts de **L. Plantarum** : un ECR croisé menée par Paraccho et al. en 2010 (105), ainsi que trois ECR en groupes parallèles menées respectivement par Liu et al. en 2019, Kong et al. en 2021 et Liu et al. en 2023 (104, 101, 98). L'étude de Liu et al. en 2019 n'a révélé aucune différence statistiquement significative des symptômes autistiques entre les groupes traités et les groupes témoins (sur les différents scores obtenus aux échelles CGI-I, ABC, CBCL et SNAP-IV). Cependant des améliorations statistiquement significatives ont été notées dans l'analyse du sous-groupe des enfants âgés de 7 à 12 ans concernant l'anxiété mesurée par le CBCL ($p=0,01$), ainsi que toutes les sous-échelles du SNAP-IV (inattention, hyperactivité/impulsivité, opposition/défi) et le score total ($p=0,004$), ce qui pourrait mener à penser que l'effet des probiotiques serait plus marqué chez des enfants plus jeunes.

Une autre étude menée à Taiwan par Liu et al en 2023, a révélé des effets positifs sur les troubles comportementaux et émotionnels suite à la prise de probiotiques : après une période d'intervention de deux mois, des améliorations statistiquement significatives ont été constatées dans le sous-domaine anxieux/déprimé du système d'évaluation empirique d'Achenbach (ASEBA) ($p=0,025$). L'étude menée par Kong et al. n'a observé aucune amélioration notable des principaux symptômes de l'autisme en se basant sur les échelles Social Responsiveness Scale (SRS), Aberrant Behavior Checklist (ABC) et Clinical Global Impression (CGI). De même l'étude de Paraccho et al. (105) ne retrouvait pas d'effet concluant des probiotiques sur les symptômes globaux du TSA, et a été marquée par un très fort taux d'abandon (seuls 17 participants sur 62 ont fini l'étude).

Une seule étude s'est penchée sur les effets de **L. reuteri** (Mazzone et al., 2024) (96). Aucune modification significative n'a été observée sur les symptômes globaux d'autisme (évaluation par l'échelle ADOS), cependant des améliorations statistiquement significatives ont été constatées dans le domaine spécifique de la communication sociale (échelle SRS ($p < 0,005$)), ainsi que dans le score total du SRS ($p < 0,031$).

Cinq études ont étudié l'impact de la **combinaison de souches multiples de probiotiques**, parmi elles trois études en crossover (103, 100, 99) et deux études en groupes parallèles (102, 97). Trois études (97, 99, 102) évaluaient l'effet du Vivomixx (huit souches probiotiques), une autre étude (103) évaluait l'effet du Visbiome (quatre souche de Lactobacillus), tandis qu'une autre étude évaluait l'effet de 5 souches de lactobacilles mélangées à 5 souches de bifidobactéries (100).

Dans les études menées par Arnold et al. et Simmons et al., on retrouve des améliorations du score ABC et du score SRS qui n'étaient pas statistiquement significatives (99, 103). De même, les résultats des études menées par Santocchi et al. (évaluation des symptômes globaux de TSA par l'échelle ADI-R) et Bilecci et al. (évaluation de la sévérité des symptômes au moyen de l'échelle CARS) ont révélé des progrès dans les groupes ayant reçu des probiotiques ainsi que dans les groupes ayant reçu un placebo, cependant ces améliorations n'ont pas été statistiquement significatives (97, 102).

Il est intéressant de noter que dans l'étude de Santocchi et al., les analyses de sous-groupes ont révélé une amélioration significative dans des domaines de compétences spécifiques du VABS (compétences réceptives, domestiques et d'adaptation ; $p = 0,0104$, $p = 0,047$, $p = 0,0115$, respectivement) plus marquées chez les patients souffrant de symptômes gastro-intestinaux, ce qui pourrait suggérer que le traitement serait plus efficace pour les sous-groupes de patients TSA présentant des symptômes gastro-intestinaux.

- **Prébiotiques**

Les deux ECR en groupes parallèles menés par Palmer et al., et Grimaldi et al. n'utilisaient pas les mêmes outils d'évaluation des symptômes globaux du TSA (106, 107).. Dans l'étude de Palmer, aucune différence notable n'a été constatée après 6 semaines de traitement par galacto-oligosaccharides sur l'échelle SRS, bien que l'abondance relative des Bifidobacteries ait été multipliée par 3 dans le groupe traité. L'étude de Grimaldi retrouvait elle une amélioration significative du score ATEC ($p < 0,05$) et du quotient du spectre de l'autisme ($p < 0,05$) après 6 semaines de régime d'exclusion et de supplémentation en oligosaccharides, ainsi qu'une augmentation des bactéries de type Lachnospiracae dans l'analyse du microbiote, cependant le taux d'abandon très élevé des participants à cette étude (environ la moitié sur un échantillon initialement petit de 41 participants) encourage à considérer les résultats avec prudence.

- **Combinaisons de pré- et de probiotiques**

Les travaux de Wang et al. ont démontré que l'association de probiotiques et de prébiotiques a eu un impact significatif sur l'amélioration des capacités de langage, de communication et de socialisation ($p=0,009$) chez les enfants souffrant de TSA inclus dans l'étude (108). En parallèle, l'analyse d'échantillons de selles des enfants traités montrait une baisse de l'abondance de Clostridium et une augmentation de Bifidobacterium Longum.

L'étude menée par Sanctuary et al. n'a pas révélé de différences statistiquement significatives dans les différentes échelles d'évaluation des symptômes globaux du TSA entre le groupe traité et le groupe témoin, mais a montré une amélioration des stéréotypies ($p=0,034$) entre les deux groupes (109). Une amélioration significative a également été observée concernant certains comportements atypiques tels que l'irritabilité ($p=0,003$), l'hyperactivité ($p=0,007$) et le score ABC total ($p=0,006$) dans le groupe traité par prébiotiques seuls. L'analyse du microbiote ne retrouvait pas de différence notable après l'intervention.

Ces deux études manquaient d'un groupe contrôle de traitement exclusivement probiotique et les échantillons étaient de très petite taille, en plus d'un taux d'abandon particulièrement élevé dans l'étude de Sanctuary et al. Les résultats sont donc à considérer avec prudence.

- **Transplantation de microbiote fécal**

La TMF a réduit de manière significative les scores ABC et CARS chez les enfants atteints dans 3 études dont une étude contrôlée randomisée (112, 113, 114). Deux essais ouverts (112, 114) ont montré une amélioration significative persistante des symptômes du TSA, lors du suivi 8 semaines après le traitement ($p<0,05$). L'étude la plus récente de Li et al. publiée en 2024 retrouve également une tendance à l'amélioration des scores ABC et CARS post-TMF mais non statistiquement significative (111).

Kang et al. ont effectué en 2019 un contrôle sur le même groupe de patients deux ans après leur première étude de 2017 et ont constaté la persistance de l'augmentation des Bifidobacteria et Prevotella dans le microbiote et une diversité bactérienne fécale plus élevée qu'auparavant chez les enfants traités (114, 115). Cependant les changements des symptômes du TSA ne sont pas

reportés à 2 ans, il n'est donc pas possible de savoir si les améliorations cliniques initialement constatées persistent dans le temps ou non.

Bien que la plupart des essais inclus dans cette revue soient des ECR, comme vu précédemment dans le tableau 2, l'ensemble de ces résultats est à considérer avec précaution en raison du fort risque de biais de l'ensemble des études, comme vu précédemment dans le **tableau 2**.

B. Évaluation de l'innocuité des traitements administrés

- **Probiotiques et prébiotiques**

Aucun effet indésirable grave et inattendu n'a été observé dans les études étudiant les interventions à base de prébiotiques et de probiotiques. Deux études ont notamment rapporté que les effets indésirables attribuables au traitement et les effets indésirables gastro-intestinaux n'étaient pas plus fréquents dans le groupe probiotique que dans le groupe placebo (103, 107).

- **Transplantation de microbiote fécal**

Plusieurs études ont enregistré et évalué les effets indésirables survenus avec le traitement par TMF. Kang et al. n'ont constaté aucune réaction indésirable grave pendant et après l'intervention par TMF mais ont relevé des réactions indésirables légères à modérées qui étaient principalement causées par la vancomycine (éruption cutanée (5 %), une hyperactivité (39 %), des crises de colère/agression (28 %) et des nausées/vomissements (SHGM à forte dose : 5 %)) (114). Li et al. ont également constaté que l'intervention pouvait provoquer des effets secondaires, notamment une hyperactivité et une agressivité, mais également de la fièvre (112).

4) Synthèse des données des méta-analyses existantes sur le sujet

Cette revue systématique a ensuite été complétée par une synthèse des revues systématiques et méta-analyses d'essais contrôlés randomisés existant dans la littérature sur l'ensemble des interventions ciblant la dysbiose chez les enfants TSA, afin de mettre en perspective les résultats des essais cliniques précédemment décrits et de synthétiser les données actuelles de la science sur ce sujet.

A. Caractéristiques des revues systématiques et méta-analyses incluses

Les recherches dans les bases de données ont permis d'inclure 10 revues systématiques dont 9 méta-analyses. Les revues systématiques provenaient de plusieurs pays différents : la majorité (5/10) venait de Chine (118, 119, 120, 123, 125), et les autres d'Allemagne (121), du Portugal (124), de Pologne (116), d'Iraq (122) et d'Iran (117). L'intégralité des revues ont été publiées il y a moins de 5 ans (2020 pour la plus ancienne).

Elles portaient sur au total de 95 essais contrôlés randomisés. La totalité portait sur des sujets présentant un trouble du spectre autistique. La plus grande méta-analyse en terme de nombre de sujets inclus est celle de Sifis et al., car elle porte sur l'ensemble des interventions pharmacologiques et diététiques chez des sujets TSA (enfants et adultes pour un total de 7450 patients) (121). Cependant seulement un petit nombre d'essais de cette revue traite des interventions par probiotiques. Le reste des revues concerne un petit nombre d'études (entre 3 et 16) pour un nombre de sujets étudiés allant de 144 à 630.

Six revues systématiques étudiaient les interventions avec les probiotiques (116, 117, 118, 119, 120, 111), trois étudiaient à la fois les interventions avec les prébiotiques et les probiotiques (122, 123, 124), tandis qu'une seule étudiait la TMF (125). Globalement, l'ensemble des méta-analyses sont unanimes dans leurs conclusions et s'accordent à dire que les données actuelles ne fournissent pas de preuves assez solides pour affirmer un potentiel effet bénéfique des interventions par probiotiques et prébiotiques sur la sévérité et sur les symptômes comportementaux du TSA, du fait du risque de biais élevé dans la plupart des études et de la petite taille des échantillons étudiés. Pour la TMF, la seule méta-analyse portait sur un total de 5 ECR, et même si des données encourageantes émergent, il n'est pas possible aujourd'hui de conclure à l'efficacité et à la sécurité sur le long terme de ce type d'intervention.

Le tableau 3 énumère les caractéristiques et les résultats de ces revues systématiques et méta

Tableau 3 : Caractéristiques des revues systématiques et des méta-analyses incluses

Auteur et Titre	Année	Pays	Type d'étude	Total d'études incluses	Nombre total de participants	Groupe cible	Intervention	Résultats
(116) Kotowska et al. <i>The impact of probiotics on core autism symptoms - A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials</i>	2024	Pologne	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	12	630	Enfants TSA	Probiotiques	- Le risque de biais était élevé dans neuf études. - Les données disponibles ne fournissent pas de preuves de haute qualité soutenant l'utilisation de probiotiques pour les symptômes du TSA chez les enfants.
(117) Soleimanpour et al. <i>Probiotics for ASD : an updated systematic review and meta-analysis of effects on symptoms</i>	2024	Iran	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	8	318	Enfants TSA	Probiotiques	- Les résultats suggèrent une amélioration statistiquement significative des symptômes comportementaux des patients atteints de TSA recevant une supplémentation en probiotiques. - Malgré les résultats prometteurs, la variabilité des résultats entre les différentes études souligne la nécessité de poursuivre les recherches
(118) Lee et al. <i>The therapeutic effects of probiotics on core and associated behavioral symptoms of ASD : a systematic review and meta-analysis</i>	2024	Chine	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	10	522	Enfants TSA	Probiotiques	- Amélioration de l'adaptation et peut-être de l'anxiété, mais pas des symptômes principaux de l'autisme - Le nombre limité d'essais inclus justifie d'autres études cliniques à grande échelle
(119) Zeng et al. <i>Effets of probiotics on children with ASD : a meta-analysis</i>	2024	Chine	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	6	302	Enfants TSA	Probiotiques	Pas de différence statistiquement significative dans le développement comportemental, social, physique et mental et l'amélioration globale chez les enfants atteints de TSA
(120) He et al. <i>Effects on Probiotics on ASD in Children : a systematic review and meta-analysis</i>	2023	Chine	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	7	460	Enfants TSA	Probiotiques	- Pas d'effet global significatif des probiotiques sur les symptômes comportementaux chez les enfants atteints de TSA - Cependant, un effet global significatif a été constaté dans le sous-groupe traité par combinaisons de plusieurs souches de probiotiques (p = 0,04) - Nécessité de plus d'études d'ECR avec des durées de traitement plus longues
(121) Siafis et al. <i>Pharmacological and dietary supplement treatments for ASD : a systematic review and network meta-analysis</i>	2022	Allemagne	Revue systématique et méta-analyse	17	7450	Enfants, adolescents et adultes	Probiotiques	- Pas d'amélioration significative, nécessité d'études ultérieures
(122) Rahim et al. <i>Probiotics, prebiotics and synbiotics for patients with ASD : a meta-analysis and umbrella review</i>	2023	Iraq	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	16	720 enfants 2 à 17 ans (+112 adultes)	Enfants, adolescents et adultes	Pre+ probiotiques	- Pas d'effet significatif sur les symptômes comportementaux liés à l'autisme

Auteur et Titre	Année	Pays	Type d'étude	Total d'études incluses	Nombre total de participants	Groupe cible	Intervention	Résultats
(123) Song et al. <i>Prebiotics and probiotics for ASD : a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials</i>	2022	Chine	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	3	144	Enfants TSA	Pre+ probiotiques	- Les probiotiques et les prébiotiques n'amélioreraient pas significativement la gravité des patients atteints de TSA, ni la psychopathologie comorbide des TSA
(124) Barbosa et al. <i>Probiotics and prebiotics : focus on psychiatric disorders - a systematic review</i>	2020	Portugal	Revue systématique d'essais contrôlés randomisés	11	inconnu	Enfants TSA	Pre+ probiotiques	- les résultats récents sont encourageants mais l'utilisation de prébiotiques et de probiotiques dans la pratique clinique manque encore de preuves suffisamment solides
(125) Zhu et al. <i>Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Autism in Children: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials</i>	2023	Chine	Revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés	5	336	Enfants TSA	TMF	- la TMF pourrait être bénéfique en particulier pour les enfants TSA ayant des symptômes gastro-intestinaux associés, cependant il n'est pas possible à ce stade de conclure à l'efficacité et la sécurité à long terme de la TMF

B. Risque de biais dans les revues systématiques et méta-analyses incluses

Après lecture et analyse de chaque article selon les critères SIGN (recommandations du Scottish Intercollegiate Guidelines Network), il apparaît que les méta-analyses sont globalement

Tableau 4 : Evaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques incluses selon les critères SIGN

	Kotowska et al.	Soleimanpour et al.	Lee et al.	Zeng et al.	He et al.	Siafis et al.	Rahim et al.	Song et al.	Barbosa et al.	Zhu et al.	
EVALUATION DE LA VALIDITE INTERNE	1/ Question de recherche est clairement définie	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	
	2/ Critères d'inclusion / exclusion adaptés et énumérés dans le document	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	
	3/ Recherche documentaire exhaustive (minimum 2 sources)	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	
	4/ Les moyens ou les sources utilisés pour trouver des études étaient-ils suffisants (minimum 2 personnes)	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	
	5/ Evaluation des données par au moins deux examinateurs distincts qui ont chacun émis leurs propres jugements	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	
	6/ La littérature grise/les études non publiées ont été prises en compte	OUI	OUI	?	?	?	OUI	OUI	NON	?	NON
	7/ Les études exclues sont listées	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
	8/ Les caractéristiques pertinentes des études incluses sont fournies.	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	NON
	9/ La qualité scientifique des études incluses a été évaluée et rapportée de façon appropriée	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
	10/ Des méthodes appropriées sont utilisées pour combiner les résultats des études individuelles.	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	-	OUI
	11/ La probabilité d'un biais de publication a été évaluée de manière appropriée.	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON	-	OUI
	12/ Les conflits d'intérêt sont déclarés	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	?	OUI	NON	OUI
EVALUATION GLOBALE	13/ Evaluation globale de la qualité méthodologique: Haute qualité (++) Acceptable (+) Basse qualité (-) Inacceptable (--) Rejetée (0)	++	++	+	+	+	+	++	-	-	-
	14/ Résultats de cette étude directement applicables au groupe de patients ciblé	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI

III. DISCUSSION

Cette revue s'est attachée à synthétiser les données de 20 essais contrôlés randomisés (et de 3 essais ouverts pour la TMF), ainsi que de 10 revues systématiques et méta-analyses de 2010 à 2024 évaluant l'effet des interventions ciblant la dysbiose intestinale chez les enfants ayant un trouble du spectre autistique.

Bien que leur puissance statistique soit souvent limitée, et qu'il n'y ait dans la plupart des cas pas d'effet statistiquement significatif des interventions sur la sévérité globale du TSA, certaines études laissent entrevoir des résultats intéressants sur l'amélioration de certains troubles du comportement (compétences sociales, stéréotypies, impulsivité, hyperactivité), sur l'anxiété mais aussi sur le niveau de stress parental (96, 97, 98, 100, 102, 104, 107, 108, 109). L'étude de Santocchi et al. a notamment démontré que l'intervention à base pré- et de probiotiques pouvait moduler le microbiote intestinal, la synthèse des AGCCs et moduler la production de sérotonine et un trouble du métabolisme de la dopamine chez les enfants TSA (102).

L'étude de Liu et al. en 2019 suggère de façon intéressante une efficacité plus significative des traitements à base de probiotiques (*L. plantarum* PS128) chez des sous-groupes d'enfants plus jeunes, ce qui suggérerait qu'ils seraient plus sensibles aux interventions ciblant la dysbiose (104). Cela va dans le sens de précédentes études qui suggèrent que la prise en charge des TSA serait d'autant plus bénéfique qu'elle interviendrait de manière précoce, notamment en termes d'amélioration des capacités cognitives et linguistiques et des comportements adaptatifs, dès l'âge de deux ans (126).

Cela fait écho à la théorie des 1000 jours, caractérisant une période clé à la fois pour l'établissement du microbiote et pour le développement du SNC. En agissant précocement sur le microbiote et en rétablissant l'intégrité de la barrière intestinale, il serait possible de réduire l'inflammation systémique, la perméabilité de la BHE et par conséquent la neuro-inflammation à une période critique du neurodéveloppement (127, 128).

Une étude de Pärty et al. publiée en 2015 appuie également cette théorie d'une fenêtre précoce d'intervention sur le microbiote, en évaluant l'effet de l'administration périnatale du probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG jusqu'à 6 mois de vie dans la prévention de l'apparition des

troubles du neurodéveloppement (TSA ou TDAH). Les enfants ont été suivis pendant 13 ans pour évaluer si l'administration de probiotiques en début de vie réduisait le risque de développer un TSA et un TDAH à l'adolescence : le TDAH ou le TSA ont été diagnostiqués chez 17,1 % des sujets du groupe placebo contre 0 % du groupe supplémenté en probiotiques à l'âge de 13 ans. En parallèle, l'étude du microbiote révèle que les diminutions des espèces de type *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* et *Enterococcus* observées chez les enfants de 2 ans traités par placebo ont été plus souvent associées au développement du TSA ou du TDAH à l'adolescence (129). La revue de Caputi et al. publiée en 2024 va également dans ce sens en caractérisant des phases critiques précoces d'intervention sur le microbiote (130). Il serait intéressant que de futures études sur les interventions ciblant le microbiote se focalisent sur cette fenêtre précoce de l'établissement du microbiote intestinal.

Par ailleurs un autre résultat intéressant est que les interventions, particulièrement la TMF, semblent plus efficaces sur les groupes d'enfants ayant des symptômes gastro-intestinaux associés aux TSA que sur les enfants TSA n'ayant pas de troubles gastro-intestinaux. En effet la plupart des études inclus dans cette revue analysaient également l'effet des interventions sur les symptômes gastro-intestinaux (100, 102, 103, 106, 107, 108, 111, 112, 113, 114, 115). Cela est notamment retrouvé dans l'étude de Kang et al. où les enfants présentent à la fois une amélioration de leur symptômes digestifs et de leurs symptômes comportementaux persistant à 2 mois de la TMF (114), mais aussi dans l'étude de Santocchi et al., où les enfants TSA présentaient toujours une amélioration de leurs symptômes gastro-intestinaux à 6 mois de la supplémentation en probiotiques (102). Cela suggère que les interventions ciblant la dysbiose amélioreraient les troubles du comportements en soulageant les symptômes d'inconfort digestif, et pas seulement en agissant via l'axe microbiote intestinal-cerveau. Il a en effet été démontré que la sévérité du TSA était souvent corrélée à la sévérité des symptômes gastro-intestinaux (131). Cela reste à explorer dans des études futures.

Cependant, la plupart des études incluses dans cette revue sont des études monocentriques, avec des échantillons de petite taille, des taux d'abandon globalement élevés, et utilisant des questionnaires et des enquêtes qualitatifs auto-déclarés par les parents pour mesurer la réponse au traitement, ce qui pourrait introduire de nombreux biais. L'ensemble revues systématiques et des méta-analyses déjà réalisées sur ce sujet pointent le manque d'études randomisées en double aveugle, à grandes cohortes, avec des durées d'interventions et de suivi plus longues et

concluent souvent à un manque de données scientifiques pour recommander la supplémentation en prébiotiques et en probiotiques dans la prise en charge de l'autisme.

La TMF suscite actuellement de plus en plus d'intérêt et d'espoir dans les maladies somatiques (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, syndrome de l'intestin irritable, réaction du greffon contre l'hôte, infections compliquées ou récidivantes à *Clostridium difficile*) (132, 133, 134) mais également dans les maladies neuropsychiatriques telles que la dépression ou la schizophrénie (135).

Son étude dans la prise en charge des TSA n'en est qu'à un stade expérimental, mais les résultats de cette revue tendent à montrer qu'elle pourrait engendrer une amélioration de la composition du microbiote intestinal perdurant sur le long terme (114, 115), et à participer à l'amélioration des symptômes globaux du TSA (amélioration statistiquement significative des scores ABC, CARS, SRS dans plusieurs études) (112, 113, 114). Cependant la plupart des études examinées dans cette revue sont des études observationnelles, ce qui induit de nombreux biais. Il n'y à l'heure actuelle aucune étude montrant que la transplantation de microbiote fécal puisse avoir des effets bénéfiques à court et à long terme dans la prise en charge globale des TSA. Il est nécessaire d'étudier à l'avenir l'efficacité de la TMF chez les enfants TSA en prenant en compte la diversité des symptômes et des comorbidités, les études existantes se focalisant surtout sur des enfants présentant des symptômes gastro-intestinaux. Or ces troubles ne concerneraient que 30 à 50% des enfants TSA (136). Par ailleurs, bien que les prébiotiques et les probiotiques aient démontré leur innocuité, ce n'est pas le cas de la TMF, et les données concernant sa sécurité doivent encore être évaluées.

En plus des biais inhérents à la conception méthodologique même des essais cliniques actuellement disponibles, les études actuelles comportent de nombreuses autres limitations. En effet la sévérité du TSA n'est pas forcément décrite dans les études alors qu'il s'agit d'une maladie très hétérogène dans son expression et sa sévérité. Les études futures devraient donc inclure des sous-groupes qui prennent en compte cette hétérogénéité.

Par ailleurs, la plupart des sujets inclus dans les études sont des garçons, et même si le sex-ratio garçons/fille dans l'autisme est d'environ 4:1, les études incluent souvent 80% de garçons, on peut donc penser que les résultats seraient moins applicables aux filles présentant un TSA.

Par ailleurs, la diversité des échelles utilisées pour évaluer les symptômes comportementaux limite la comparaison entre les études, et les déficits de communication fréquents chez ces enfants peuvent également rendre l'analyse des données et le remplissage des questionnaires difficiles pour l'entourage ainsi que les cliniciens, et donc biaiser le résultat des études.

Concernant les interventions à base de probiotiques, la grande variabilité des espèces testées permet difficilement de comparer les résultats d'une étude à l'autre et d'en tirer des conclusions. Les espèces, souches, doses et durées optimales de traitement restent à identifier. De plus, les bénéfices à long terme des prébiotiques et des probiotiques sont inconnus car la majorité des études n'ont pas réalisé de suivi post-intervention, l'hypothèse est donc que les effets sont temporaires et ne durent que le temps de l'administration du traitement. Pour la TMF cependant, les résultats des études sur des suivis réalisés jusqu'à 2 ans après l'intervention suggèrent que les bénéfices induits dans la composition du microbiote sont durables, tandis que les résultats sur le comportement à long terme ne sont pas connus (114, 115).

Il est également important de noter que les études n'incluent pas toutes l'étude du microbiote intestinal pré- et post-traitement, on ne sait donc pas si les interventions sont efficaces pour traiter la dysbiose, alors que le but de l'intervention est de restaurer une flore physiologique pour ensuite améliorer le comportement des sujets TSA via le « gut-brain-axis ». Dans les études qui incluent l'étude du microbiote intestinal, les changements retrouvés (tendance à l'augmentation des bifidobactéries et à la diminution d'autres espèces telle que *Clostridium*, *Bacteroides fragilis* et *Coprococcus comes* ; même si il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la diversité alpha et bêta de la composition microbienne pré et post-intervention) sont différents et ne permettent pas de conclure si telle ou telle espèce microbienne est plus efficace qu'une autre pour améliorer les troubles du comportement.

Par ailleurs, les analyses réalisées sur le microbiote dans les études sont réalisées sur des échantillons de selles, qui permettent de définir la composition du microbiote intestinal luminal. Mais des études se qui se sont attachées à l'étude du microbiote adhérent à la paroi intestinale au niveau de la muqueuse, montrent des différences de composition entre ces deux populations de microbiote intestinal (137), soulignant la diversité des microbiomes au sein du tractus digestif. Les résultats sont donc à considérer en prenant en compte ce paramètre.

Il est également important de noter que la plupart des études ne décrivent pas les habitudes alimentaires des enfants, alors que des études récentes suggèrent que l'alimentation serait le facteur principal influençant la composition du microbiote intestinal (138). Il serait donc nécessaire d'étendre les études sur le lien entre l'alimentation, le microbiote intestinal ainsi que sur les voies métaboliques fonctionnelles potentiellement altérées dans l'autisme (139, 140).

Un autre facteur de confusion important à prendre en compte dans les études est l'effet des antipsychotiques sur le microbiote intestinal, en effet on estime que près d'un quart des médicaments non antibiotiques, principalement les antipsychotiques, peuvent perturber le microbiote intestinal (141, 142). Il est donc important dans les futures études de prendre en compte ce paramètre.

Une étude personnalisée du microbiote avec le développement de marqueurs métabolites spécifiques pour caractériser de façon plus rapide les microbiotes des sujets étudiés, serait une piste intéressante à développer. Ainsi, de futures études axées sur la caractérisation individuelle du microbiote sont nécessaires, avec comme objectif l'élaboration de thérapies ciblées.

Pour finir, il est également intéressant de mettre en perspective ces données avec le fait que la génétique influencerait aussi la composition du microbiote (143), ce qui suggérerait que nous ne serions pas tous égaux avec le même microbiote. Et donc les traitements ciblant la dysbiose pourraient ne pas être tous efficaces de la même manière chez les sujets traités.

IV. CONCLUSION

Ce travail de thèse a permis de synthétiser les données actuelles de la science sur l'établissement du microbiote dans la petite enfance, les facteurs influençant sa composition, son importance dans le neurodéveloppement et son éventuelle implication dans la physiopathologie des TSA.

Les résultats des interventions à base de prébiotiques, de probiotiques et de transplantation de microbiote fécal ciblant la dysbiose intestinale chez les enfants TSA sont intéressants notamment dans les sous-groupes de patients jeunes et présentant des symptômes gastro-intestinaux, bien que la puissance statistique des études actuellement disponibles soit limitée du fait de la conception des études et de l'existence de nombreux biais.

Il a été mis en évidence l'existence d'une potentielle fenêtre d'intervention précoce sur le microbiote intestinal, et il serait intéressant que les futures études se concentrent sur cette période critique à la fois d'établissement du microbiote intestinal mais aussi du neurodéveloppement.

Les futures études devraient également prendre en compte la grande variabilité des sujets étudiés à la fois en terme de sévérité et de comorbidités associées aux TSA, mais aussi la grande variabilité inter-individuelle des microbiotes due à la fois aux facteurs génétiques et environnementaux, avec comme objectif l'élaboration de thérapies ciblées.

La TMF serait dans le futur l'intervention la plus intéressante pour moduler et restaurer le microbiote intestinal dans les TSA et des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son efficacité sur la modulation des troubles du comportement à long terme.

Nom, prénom du candidat : SOMMIER IRIS

CONCLUSIONS

L'axe intestin-cerveau suscite de plus en plus d'intérêt dans les troubles du neurodéveloppement, en particulier les troubles du spectre autistique (TSA). Ces enfants présentent des troubles du langage, du comportement et des interactions sociales avec une importante hétérogénéité développementale intra-individuelle.

De nombreux facteurs peuvent influencer l'établissement et la dynamique du microbiote au début de la vie et dans l'enfance, notamment la génétique de l'hôte, les événements périnataux et les (infections, mode de naissance/accouchement, médicaments, apport nutritionnel et facteurs de stress environnementaux). La période des « 1 000 premiers jours » est une période cruciale pour le neurodéveloppement, pendant laquelle le cerveau humain a une croissance exponentielle en lien avec un microbiote intestinal en cours de formation. Le microbiote intestinal agit dans un axe bidirectionnel avec le cerveau et peut influencer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, la biodisponibilité des médicaments et les comportements sociaux.

Les enfants autistes posséderaient des microbiotes différents de ceux d'autres enfants. Cependant, le rôle du microbiote dans l'apparition, le suivi et le traitement du TSA n'est pas encore clair, et sa relation bidirectionnelle avec le système nerveux rend difficile l'établissement d'une relation de cause à effet. Il reste à clarifier si les altérations du microbiote chez les enfants atteints sont impliquées dans l'apparition du TSA ou surviennent ultérieurement, mais il existe de plus en plus de preuves qu'elles peuvent aggraver les symptômes autistiques. Cela pourrait se produire à la fois par des voies directes via leur action sur le système gastro-intestinal et par des voies indirectes liées à l'axe microbiote-intestin-cerveau.

L'administration de modulateurs du microbiote est une option prometteuse pour traiter les symptômes comportementaux liés au TSA. Les études récentes qui ont examiné les thérapies comme les prébiotiques, les probiotiques et la greffe de microbiote fécal, ont montré des



améliorations de certains symptômes psychiatriques chez les enfants atteints de TSA. Les traitements à base de prébiotiques et de probiotiques sont faciles à administrer, avec des effets secondaires limités et à faibles coûts.

Cependant, compte tenu de la variabilité des traitements utilisés dans les études, mais également de la taille des échantillons, de la durée du traitement et des outils utilisés pour évaluer le résultat, ces résultats sont encore partiels et ne permettent pas d'établir de manière formelle un effet bénéfique des probiotiques et des prébiotiques sur les symptômes du TSA, qui pousserait à les recommander de manière systématique. Les espèces, sous-espèces et dosages optimaux de probiotiques à utiliser restent à identifier de manière plus précise et des études supplémentaires de plus grande taille sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Concernant la greffe de microbiote fécal, les études portent essentiellement sur des enfants qui présentent des troubles gastro-intestinaux et il n'est pas prouvé que la transplantation de microbiote soit utile pour tous les enfants TSA. La seule indication de TMF retenue en France à ce jour, est la colite à *Clostridium difficile*. Cette technique présente des risques infectieux qui nécessitent un protocole extrêmement rigoureux et n'est actuellement développée que dans le cadre de la recherche.

Enfin, compte tenu de la grande hétérogénéité du TSA dans son expression et sa sévérité, et de l'hétérogénéité de la composition du microbiote propre à chaque individu, il serait intéressant que les futurs traitements « psychobiotiques » soient développés et sélectionnés à la fois en fonction des caractéristiques spécifiques des sujets atteints de TSA et du microbiote propre à chaque individu. Ainsi, des études futures axées sur la caractérisation individuelle du microbiote sont nécessaires, avec comme objectif l'élaboration de thérapies ciblées.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Thierry d'AMATO



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

9 JAN. 2025

Faculté de Médecine Lyon Est
<http://lyon-est.univ-lyon1.fr/> • téléphone : 33 (0)4 78 77 70 00

ACCOMPAGNER
CRÉER
PARTAGER

V. ANNEXES

Annexe 1 : Critères diagnostiques des troubles du spectre de l'autisme selon le DSM-V (source : HAS)

Trouble du spectre de l'autisme (TSA) : critères diagnostiques du DSM-5

Le trouble du spectre de l'autisme est classé dans le DSM-5 parmi les troubles neurodéveloppementaux (3). Les critères diagnostiques sont les suivants - 299.00 (F84.0) :

A. Déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés :

1. déficits de la réciprocité sociale ou émotionnelle,
2. déficits des comportements de communication non verbaux utilisés au cours des interactions sociales,
3. déficits du développement, du maintien et de la compréhension des relations.

Spécifier la sévérité actuelle : la sévérité repose sur l'importance des déficits de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs. La sévérité est codée en trois niveaux (niveau 1 : nécessitant de l'aide ; niveau 2 : nécessitant une aide importante ; niveau 3 : nécessitant une aide très importante).

B. Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants soit au cours de la période actuelle soit dans les antécédents :

1. caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage,
2. intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés,
3. intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but,
4. hyper- ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement.

Spécifier la sévérité actuelle : la sévérité repose sur l'importance des déficits de la communication sociale et des modes comportementaux restreints et répétitifs.

C. Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement (mais ils ne sont pas nécessairement pleinement manifestes avant que les demandes sociales n'excèdent les

HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / février 2018

141

TSA - Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent

capacités limitées de la personne, ou ils peuvent être masqués plus tard dans la vie par des stratégies apprises).

D. Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif en termes de fonctionnement actuel, social, scolaire (professionnel ou dans d'autres domaines importants).

E. Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel (trouble du développement intellectuel) ou un retard global du développement. La déficience intellectuelle et le trouble du spectre de l'autisme sont fréquemment associés. Pour permettre un diagnostic de comorbidité entre un trouble du spectre de l'autisme et un handicap intellectuel, l'altération de la communication sociale doit être supérieure à ce qui serait attendu pour le niveau de développement général.

Spécifier si :

- avec ou sans déficit intellectuel associé ;
- avec ou sans altération du langage associée ;
- associé à une pathologie médicale ou génétique connue ou à un facteur environnemental ;
- associé à un autre trouble développemental, mental ou comportemental ;
- avec catatonie.

Annexe 2 : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA CIM-10

Troubles envahissants du développement (TED) : catégories diagnostiques de la CIM-10

Les troubles envahissants du développement (F.84) sont classés dans la CIM-10 parmi les troubles du développement psychique. Huit catégories de TED sont identifiées (565) :

- F84.0 Autisme infantile, caractérisé par un développement altéré, manifeste avant l'âge de 3 ans avec une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines suivants :
 - altérations qualitatives des interactions sociales réciproques,
 - altérations qualitatives de la communication,
 - comportement au caractère restreint, répétitif et stéréotypé ;
- F84.1 Autisme atypique (en raison de l'âge de survenue, de la symptomatologie, ou les deux) ;
- F84.2 Syndrome de Rett ;
- F84.3 Autre trouble désintégratif de l'enfance ;
- F84.4 Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés ;
- F84.5 Syndrome d'Asperger ;
- F84.8 Autres troubles envahissants du développement ;
- F84.9 Trouble envahissant du développement, sans précision.

VI. LISTE DES ABREVIATIONS

- ADI-R** : Autism Diagnostic Interview-Revised
- AGCCs** : Acides Gras à Chaîne Courte:
- ABA** : Applied behavior analysis (Analyse appliquée du comportement)
- ABAS-II** : Adaptive behavior assessment system®-Second Edition (Système d'évaluation du comportement adaptatif - deuxième édition)
- ABC** : Aberrant behavior checklist (Echelle d'évaluation des comportements aberrants)
- ADI-R** : Autism diagnostic interview-revised (Entretien de diagnostic de l'autisme-nouvelle version)
- ADOS-CSS** : total ADOS calibrated severity score (Indice de sévérité étalonné)
- AQ** : Autism-spectrum quotient (Quotient du spectre de l'autisme)
- ATEC** : Autism treatment evaluation checklist (Liste de contrôle d'évaluation du traitement de l'autisme)
- BHE** : Barrière hémato-encéphalique
- CARS** : Childhood autism rating scale (Echelle d'évaluation de l'autisme infantile)
- CBCL** : Child behavior checklist (Liste de contrôle du comportement de l'enfant)
- CGI-I** : Clinical global impression-improvement (échelle d'amélioration de l'impression clinique globale)
- CGI-S** : Clinical global impression-severity : échelle d'Impression globale clinique de la gravité
- DBC-P** : Development behavior checklist-primary carer version : Liste de contrôle du comportement développemental
- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EQ-SQ** : Empathy/systemizing quotient (Quotient d'empathie et quotient de systématisation)
- FOS** : Fructo-oligosaccharides
- GOS** : Galacto-oligosaccharides
- HHS** : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- MI** : Microbiote intestinal
- PGI-III** : Parent global impressions-III (échelle d'impressions globales parentales)
- RBS-R** : repetitive behaviors scale-revised : échelle d'évaluation des comportements répétés et restreints
- SCAS-P** : Spence children's anxiety scale-parent version : Echelle d'anxiété des enfants de Spence
- SCQ** : Social communication questionnaire : Questionnaire de communication sociale
- SHGM** : Standardized human gut microbiota : microbiote intestinal humain standardisé
- SNAP-IV** : Swanson, Nolan, and Pelham rating scale version 4 (Echelle d'évaluation SNAP-IV)
- SNC** : Système nerveux central
- SRS** : Social responsiveness scale (Echelle de réciprocité sociale)
- TBPS** : Total behavior problem score (Score global des problèmes de comportement)
- TMF** : Transplantation de microbiote fécal
- VABS-II** : Vineland adaptive behavior scales-II (Échelles de comportement adaptatif de Vineland - 2nde édition)

VII. BIBLIOGRAPHIE

- (1) American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth ed., American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013
- (2) Ha C, Chan Chee C, Chin F. Troubles du spectre de l'autisme en France. Estimation de la prévalence à partir du recours aux soins dans le Système national des données de santé (SNDS), France, 2010- 2017. Saint-Maurice : Santé publique France, 2020. 37 p. Disponible à partir de l'URL : <https://www.santepubliquefrance.fr>)
- (3) INSERM. Autisme - Un trouble du neurodéveloppement qui affecte les relations interpersonnelles. <https://www.inserm.fr/dossier/autisme/>
- (4) G. Bjorklund, K. Saad, S. Chirumbolo, J.K. Kern, D.A. Geier, M.R. Geier, M. A. Urbina, Immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder, *Acta Neurobiol. Exp.* 76 (4) (2016) 257–268, <https://doi.org/10.21307/ane-2017-025>.
- (5) A. El-Ansary, G. Bjørklund, S. Chirumbolo, O.M. Alnakhli, Predictive value of selected biomarkers related to metabolism and oxidative stress in children with autism spectrum disorder, *Metab. Brain Dis.* 32 (4) (2017) 1209–1221.
- (6) Yang C, Xiao H, Zhu H, Du Y, Wang L. Revealing the gut microbiome mystery: A meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children. *BST.* 30 juin 2024;18(3):233-49.
- (7) Laue HE, Coker MO, Madan JC. The Developing Microbiome From Birth to 3 Years: The Gut-Brain Axis and Neurodevelopmental Outcomes. *Front Pediatr.* 7 mars 2022;10:815885.
- (8) Shen, S., Huang, D., Qian, S., Ye, X., Zhuang, Q., Wan, X., & Dong, Z. (2023). Hyodeoxycholic acid attenuates cholesterol gallstone formation via modulation of bile acid metabolism and gut microbiota. *European Journal of Pharmacology*, 955, 175891. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175891>
- (9) Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
- (10) Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D.-W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y.-M., Zink, E. M., Casey, C. P., Taylor, B. C., Lane, C. J., Bramer, L. M., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Noecker, C., Sweredoski, M. J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J. K., Knight, R., Mazmanian, S. K. (2019). Human Gut Références 244 Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, 177(6), 1600-1618.e17.

- (11) Warner BB. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr Res*. 2019 Jan;85(2):216-224. doi: 10.1038/s41390-018-0191-9. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30283047.
- (12) 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 [Internet]*. 15 juin 2016 [cité 28 janv 2025];8(343).
- (13) Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatr*. 2014; 103: 812-819.
- (14) Finegold, S.M.; Dowd, S.E.; Gontcharova, V.; Liu, C.; Henley, K.E.; Wolcott, R.D.; Youn, E.; Summanen, P.H.; Granpeesheh, D.; Dixon, D.; et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* **2010**, *16*, 444–453.
- (15) Adams, J.B.; Johansen, L.J.; Powell, L.D.; Quig, D.; Rubin, R.A. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism-comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*. **2011**, *11*, 22.
- (16) de Theije, C.G.; Wu, J.; da Silva, S.L.; Kamphuis, P.J.; Garssen, J.; Korte, S.M.; Kraneveld, A.D. Pathways underlying the gut-to- brain connection in autism spectrum disorders as future targets for disease management. *Eur. J. Pharmacol*. **2011**, *668* (Suppl. 1), S70–S80.
- (17) Mayer, E.A.; Padua, D.; Tillisch, K. Altered brain-gut axis in autism: Comorbidity or causative mechanisms? *BioEssays* **2014**, *36*, 933–939.
- (18) Wang, X.; Yang, J.; Zhang, H.; Yu, J.; Yao, Z. Oral probiotic administration during pregnancy prevents autism-related behaviors in offspring induced by maternal immune activation via anti-inflammation in mice. *Autism Res*. **2019**, *12*, 576–588.
- (19) Hsiao, E.Y.; McBride, S.W.; Hsien, S.; Sharon, G.; Hyde, E.R.; McCue, T.; Codelli, J.A.; Chow, J.; Reisman, S.E.; Petrosino, J.F.; et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* **2013**, *155*, 1451–1463.
- (20) Proserpi, M.; Santocchi, E.; Guiducci, L.; Frinzi, J.; Morales, M.A.; Tancredi, R.; Muratori, F.; Calderoni, S. Interventions on Microbiota: Where Do We Stand on a Gut–Brain Link in Autism? A Systematic Review. *Nutrients* **2022**, *14*, 462. <https://doi.org/10.3390/nu14030462>

- (21) Dinan, T.G.; Stanton, C.; Cryan, J.F. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol. Psychiatry* **2013**, *74*, 720–726.
- (22) Saulnier, D.M.; Ringel, Y.; Heyman, M.B.; Foster, J.A.; Bercik, P.; Shulman, R.J.; Versalovic, J.; Verdu, E.F.; Dinan, T.G.; Hecht, G.; et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes* **2013**, *4*, 17–27.
- (23) ANSM. « La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques Novembre 2016. <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/19/microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf>»
- (24) Kennedy, K.M., Gerlach, M.J., Adam, T. *et al.* Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nat Microbiol* **6**, 865–873 (2021).
- (25) 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* 2010; *107*: 11971-11975.
- (26) Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015; *17*: 690-703.
- (27) Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, D Lieber A, Wu F, Perez-Perez GI, Chen Y, Schweizer W, Zheng X, Contreras M, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016 Jun 15; *8*(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121.
- (28) Fond G. Bien manger pour ne plus déprimer: prendre soin de son intestin pour prendre soin de son cerveau. Paris: Odile Jacob; 2022.
- (29) Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R (2012) Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota, *Nature* 489(7415): 220-30
- (30) Tap, J., Mondot, S., Levenez, F., Pelletier, E., Caron, C., Furet, J.-P., Ugarte, E., Muñoz-Tamayo, R., Paslier, D. L. E., Nalin, R., Dore, J., & Leclerc, M. (2009). Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology*, *11*(10), 2574–2584.
- (31) Manor, O., Dai, C. L., Kornilov, S. A., Smith, B., Price, N. D., Lovejoy, J. C., Gibbons, S. M., & Magis, A. T. (2020). Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nature Communications*, *11*(1), Article 1.
- (32) Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(1), Article 1.
- (33) Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arbolea Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M 2017. The First Microbial

Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*81:10.1128

- (34) Sommer, F., Anderson, J. M., Bharti, R., Raes, J., & Rosenstiel, P. (2017a). The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 15(10), Article 10.
- (35) Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med* 2016; 22: 458-478.
- (36) Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, Kim SG, Li H, Gao Z, Mahana D, Zárate Rodríguez JG, Rogers AB, Robine N, Loke P, Blaser MJ. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*. 2014 Aug 14;158(4):705-721. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
- (37) Encyclopædia Universalis France, 2025, Pierre Perruchet, « Apprentissage implicite » <https://www.universalis.fr/encyclopedie/apprentissage-implicite/>
- (38) Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108: 3047e52.
- (39) Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 2016;6:e774.
- (40) Roshchina VV (2010) Evolutionary Considerations of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells, *Microbial Endocrinology*, pp 17-52
- (41) Bravo J. A., Forsythe P., Chew M. V. et al, « Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve», *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2011, 108,p. 16050-16055.
- (42) Liu R. T., Walsh R. F. L., Sheehan A. E., « Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials », *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2019, 102, p. 13-23.
- (43) Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:235e43.
- (44) Van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol*. 2018 Oct;596(20):4923-4944. doi: 10.1113/JP276431. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30066368; PMCID: PMC6187046.

- (45) Erny D, Hrabé de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* 2015;18:965e77.
- (46) Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014;6:263ra158.
- (47) Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Xiao-nian Y Kubo C, Koga Y (2004) postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice, *J. Physiol.* 558.1: 263-275
- (48) Stilling RM, Ryan FJ, Hoban AE, Shanahan F, Clarke G, Claesson MJ, et al. Microbes & neurodevelopment e absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun* 2015;50:209e20.
- (49) Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701-12. doi: 10.1038/nrn3346. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22968153.
- (50) Kennedy PJ et al. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology* 2017;112:399–412.
- (51) Mathilde Jaglin. Axe intestin-cerveau: effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central. *Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA112312*
- (52) Chernikova MA, Flores GD, Kilroy E, Labus JS, Mayer EA, Aziz-Zadeh L. The Brain-Gut-Microbiome System: Pathways and Implications for Autism Spectrum Disorder. *Nutrients.* 16 déc 2021;13(12):4497.
- (53) Bleuler, E. (1950). *Dementia praecox or the group of schizophrenias* (p. 548). International Universities Press.
- (54) HAS : Trouble du spectre de l'autisme Signes d'alerte, repérage, diagnostic et évaluation chez l'enfant et l'adolescent. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE. Février 2018 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/trouble_du_spectre_de_lautisme_de_lenfant_et_ladolescent_recommandations.pdf
- (55) American Psychiatric Association. (2022). Neurodevelopmental disorders. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.).
- (56) Institut canadien d'information sur la santé. Guide de référence de la CIM-10-CA. Ottawa, ON : ICIS; 2022.

- (57) Grosvenor LP , Croen LA , Lynch FL, et al. Diagnostic de l'autisme chez les enfants et les adultes aux États-Unis, 2011-2022. *JAMA Netw Open*. 2024 ; 7(10) : e2442218. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2024.42218
- (58) Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790.
- (59) Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles. La stratégie nationale autisme et troubles du neurodéveloppement (2018-2022). <https://handicap.gouv.fr/la-strategie-nationale-autisme-et-troubles-du-neurodeveloppement-2018-2022>
- (60) Maenner, M. J. (2023). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries*, 72. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- (61) Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466–474.
- (62) Genovese, A., & Butler, M. G. (2023). The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes*, 14(3), 677. <https://doi.org/10.3390/genes14030677>
- (63) Karimi, P., Kamali, E., Mousavi, S., & Karahmadi, M. (2017). Environmental factors influencing the risk of autism. *Journal of Research in Medical Sciences*, 22(1), 27.
- (64) Wang, Y., Tang, S., Xu, S., Weng, S., & Liu, Z. (2016). Maternal Body Mass Index and Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Meta-analysis. *Scientific Reports*, 6(1), Article 1.
- (65) Singer, A. B., Aylsworth, A. S., Cordero, C., Croen, L. A., DiGuseppi, C., Fallin, M. D., Herring, A. H., Hooper, S. R., Pretzel, R. E., Schieve, L. A., Windham, G. C., & Daniels, J. L. (2017). Prenatal Alcohol Exposure in Relation to Autism Spectrum Disorder: Findings from the Study to Explore Early Development (SEED). *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 31(6), 573–582. <https://doi.org/10.1111/ppe.12404>
- (66) Gentile, S. (2014). Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: A systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectrums*, 19(4), 305–315.
- (67) Argou-Cardozo I, Zeidán-Chuliá F. Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels. *Med Sci (Basel)*. 2018 Apr 4;6(2):29. doi: 10.3390/medsci6020029. PMID: 29617356; PMCID: PMC6024569.

- (68) Shen, S., Huang, D., Qian, S., Ye, X., Zhuang, Q., Wan, X., & Dong, Z. (2023). Hyodeoxycholic acid attenuates cholesterol gallstone formation via modulation of bile acid metabolism and gut microbiota. *European Journal of Pharmacology*, 955, 175891.
- (69) Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D.-W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y.-M., Zink, E. M., Casey, C. P., Taylor, B. C., Lane, C. J., Bramer, L. M., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Noecker, C., Sweredoski, M. J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J. K., Knight, R., ... Mazmanian, S. K. (2019). Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*, 177(6), 1600-1618.e17.
- (70) Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M.-L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E. M., Collins, M. D., Lawson, P. A., Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T. J., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., ... Kaul, A. (2002). Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clinical Infectious Diseases*, 35(Supplement_1), S6–S16.
- (71) Song Y, Liu C, Finegold SM (2004) Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children, *Appl. Environ. Microbiol.* 70(11): 6459-6465
- (72) Parracho HM, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL (2005) Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children, *J. Med. Microbiol.* 54(Pt 10): 987-991
- (73) Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity, *BMC Gastroenterol.* 11:22
- (74) Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA (2011) Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism, *Appl. Environ. Microbiol.* 77(18): 6718-6721
- (75) Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Riba G, Arija V, Canals J. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 Mar 17;12(3):792. doi: 10.3390/nu12030792. PMID: 32192218; PMCID: PMC7146354.
- (76) Yang C, Xiao H, Zhu H, Du Y, Wang L. Revealing the gut microbiome mystery: A meta-analysis revealing differences between individuals with autism spectrum disorder and neurotypical children. *BST*. 30 juin 2024;18(3):233-49.
- (77) Horvath K, Perman JA. Autistic disorder and gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:583e7.

- (78) Levy SE, Souders MC, Ittenbach RF, Giarelli E, Mulberg AE, Pinto-Martin JA. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2007;61:492e7.
- (79) F. Fouhy, C. M. Guinane, S. Hussey, R. Wall, C. A. Ryan, E. M. Dempsey, B. Murphy, R. P. Ross, G. F. Fitzgerald, C. Stanton, P. D. Cotter, High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56, 5811–5820 (2012).
- (80) Portune KJ, Benítez-Páez A, Del Pulgar EM, Cerrudo V, Sanz Y. Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders-The good, the bad, and the future challenges. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Jan;61(1). doi: 10.1002/mnfr.201600252. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27287778.
- (81) Beydoun H, Saftlas AF. Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a re- view of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22: 438e66.
- (82) DiPietro JA, Novak MF, Costigan KA, Atella LD, Reusing SP. Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev* 2006;77:573e87.
- (83) Chen M, Lin Y, Yu C, Fu R, Shentu H, Yao J, Huang J, He Y, Yu M. Effect of cesarean section on the risk of autism spectrum disorders/attention deficit hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024 Feb;309(2):439-455. doi: 10.1007/s00404-023-07059-9.
- (84) Zhang T, Brander G, Mantel Ä, Kuja-Halkola R, Stephansson O, Chang Z, Larsson H, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L. Assessment of Cesarean Delivery and Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Children of a Population-Based Swedish Birth Cohort. *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e210837. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0837.
- (85) Fritz, J., Lamadrid-Figueroa, H., Muñoz-Rocha, T.V. *et al.* Cesarean birth is associated with lower motor and language development scores during early childhood: a longitudinal analysis of two cohorts. *Sci Rep* 14, 23438 (2024).
- (86) Jašarević E., K. Morrison, T. Bale. « Sex differences in the gut-microbiome-brain axis across the lifespan », *Philosophical Transactions of the Royal Society B.* vol. 371, no 1688, 2016.
- (87) Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology* (2006) 13:171–81 10.1016/j.pathophys.2006.05.007
- (88) Bjørklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M, Hemimi M, Skalny AV, Hosnedlová B, Kizek R, Osredkar J, Urbina MA, Fabjan T, El-Houfey AA,

Kałużna-Czaplińska J, Gałtarek P, Chirumbolo S. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. *Mol Neurobiol.* 2020 May;57(5):2314-2332. doi: 10.1007/s12035-019-01742-2. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32026227.

- (89) Thomas RH, Meeking MM, Mepham JR, Tichenoff L, Possmayer F, Liu S, MacFabe DF (2012) The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders, *J. Neuroinflammation* 9: 153
- (90) Fetit R, Hillary RF, Price DJ, Lawrie SM. The neuropathology of autism: A systematic review of post-mortem studies of autism and related disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Oct;129:35-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.014. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34273379.
- (91) Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D., Rubin, R.A., 2011. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology* 11, 22.
- (92) Ding HT, Taur Y, Walkup JT. Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J Autism Dev Disord.* 2017 Feb;47(2):480-489. doi: 10.1007/s10803-016-2960-9. PMID: 27882443.
- (93) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* (2009) 339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
- (94) Sterne, J.A.C.; Savovic', J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019, 366, 14898.
- (95) Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10.
- (96) Mazzone L, Dooling SW, Volpe E, Uljarević M, Waters JL, Sabatini A, et al. Precision microbial intervention improves social behavior but not autism severity: A pilot double-blind randomized placebo-controlled trial. *Cell Host & Microbe.* janv 2024;32(1):106-116.e6.
- (97) Billeci L, Callara AL, Guiducci L, Prosperi M, Morales MA, Calderoni S, et al. A randomized controlled trial into the effects of probiotics on electroencephalography in preschoolers with autism. *Autism.* (2023) 27:117–32. doi:10.1177/13623613221082710

- (98) Liu YW, Wang JE, Sun FJ, Huang YH, Chen HJ. Probiotic intervention in young children with autism spectrum disorder in Taiwan: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Research in Autism Spectrum Disorders*. nov 2023;109:102256.
- (99) The efficacy of the multistrain probiotic, Vivomixx, on behaviour and gastrointestinal symptoms in children with autism Spectrum disorder (ASD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03369431>
- (100) Guidetti, C.; Salvini, E.; Viri, M.; Deidda, F.; Amoruso, A.; Visciglia, A.; Drago, L.; Calgaro, M.; Vitulo, N.; Pane, M.; et al. Randomized Double-Blind Crossover Study for Evaluating a Probiotic Mixture on Gastrointestinal and Behavioral Symptoms of Autistic Children. *J. Clin. Med.* 2022, *11*, 5263. <https://doi.org/10.3390/jcm11185263>
- (101) Kong, X.-J.; Liu, J.; Liu, K.; Koh, M.; Sherman, H.; Liu, S.; Tian, R.; Sukijthamapan, P.; Wang, J.; Fong, M.; et al. Probiotic and Oxytocin Combination Therapy in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients* 2021, *13*, 1552. <https://doi.org/10.3390/nu13051552>
- (102) Santocchi E, Guiducci L, Prospero M, Calderoni S, Gaggini M, Apicella F, et al. Effects of probiotic supplementation on gastrointestinal, sensory and core symptoms in autism spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Front Psychiatr* 2020;11.
- (103) Arnold LE, Luna RA, Williams K, Chan J, Parker RA, Wu Q, et al. Probiotics for gastrointestinal symptoms and quality of life in autism: a placebo-controlled pilot trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019;29(9):659e69.
- (104) Liu YW, Liong MT, Chung YE, Huang HY, Peng WS, Cheng YF, et al. Effects of lactobacillus plantarum PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 2019;11(4).
- (105) Parracho H, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL. A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics* 2010;5(2):69e74.
- (106) Palmer JK, Van Der Pols JC, Sullivan KA, Staudacher HM, Byrne R. A Double-Blind Randomised Controlled Trial of Prebiotic Supplementation in Children with Autism: Effects on Parental Quality of Life, Child Behaviour, Gastrointestinal Symptoms, and the Microbiome. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 31 janv 2024 [cité 3 janv 2025]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s10803-024-06239-z>
- (107) Grimaldi R, Gibson GR, Vulevic J, Giallourou N, Castro-Mejía JL, Hansen LH, et al. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*. (2018) 6:133. doi: 10.1186/s40168-018-0523-3
- (108) Wang Y, Li N, Yang JJ, Zhao DM, Chen B, Zhang GQ, et al. Probiotics and fructo-oligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism

spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder. *Pharmacol Res.* (2020) 157:104784. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104784

- (109) Sanctuary MR, Kain JN, Chen SY, Kalanetra K, Lemay DG, Rose DR, et al. Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLoS One.* (2019) 14:e0210064. doi: 10.1371/journal.pone.0210064
- (110) Wan L, Wang H, Liang Y, Zhang X, Yao X, Zhu G, et al. Effect of oral faecal microbiota transplantation intervention for children with autism spectrum disorder: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical & Translational Med.* sept 2024;14(9):e70006.
- (111) Youran Li, Pei Xiao, Hongfang Ding, Hui Wang, Qiao Xu, Ruixue Wang, Lu Zheng, Xue Song, Yizhong Wang & Ting Zhang (2024) Fecal Microbiota Transplantation in Children with Autism, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, , 2391-2400, DOI: 10.2147/NDT.S488001
- (112) Li N, Chen H, Cheng Y, Xu F, Ruan G, Ying S, Tang W, Chen L, Chen M, Lv L, Ping Y, Chen D and Wei Y (2021) Fecal Microbiota Transplantation Relieves Gastrointestinal and Autism Symptoms by Improving the Gut Microbiota in an Open-Label Study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11:759435. doi: 10.3389/fcimb.2021.759435
- (113) Zhao H., X. Gao, L. Xi et al., “Mo1667 fecal microbiota transplantation for children with autism spectrum disorder,” *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 89, no. 6, pp. AB512–AB513, 2019.
- (114) Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome.* 2017;5(1):10.
- (115) Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 9 avr 2019;9(1):5821.
- (116) Kotowska M, Kołodziej M, Szajewska H, Łukasik J. The impact of probiotics on core autism symptoms - A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Nutrition ESPEN.* oct 2024;63:893-902.
- (117) Soleimanpour S, Abavisani M, Khoshrou A, Sahebkar A. Probiotics for autism spectrum disorder: An updated systematic review and meta-analysis of effects on symptoms. *Journal of Psychiatric Research.* nov 2024;179:92-104.
- (118) Lee JC, Chen CM, Sun CK, Tsai IT, Cheng YS, Chiu HJ, et al. The therapeutic effects of probiotics on core and associated behavioral symptoms of autism spectrum disorders: a

systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 19 déc 2024;18(1):161.

- (119) Zeng P, Zhang C zhi, Fan Z xing, Yang C jun, Cai W yin, Huang Y fan, et al. Effect of probiotics on children with autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 21 juin 2024;50(1):120.
- (120) He X, Liu W, Tang F, Chen X, Song G. Effects of Probiotics on Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*. 15 mars 2023;15(6):1415.
- (121) Siafis S, Çıray O, Wu H, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Krause M, et al. Pharmacological and dietary-supplement treatments for autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Molecular Autism*. déc 2022;13(1):10.
- (122) Rahim F, Toguzbaeva K, Qasim NH, Dzhusupov KO, Zhumagaliuly A, Khozhamkul R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for patients with autism spectrum disorder: a meta-analysis and umbrella review. *Front Nutr*. 11 déc 2023;10:1294089.
- (123) Song W, Zhang M, Teng L, Wang Y, Zhu L. Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Journal of Medical Microbiology [Internet]*. 27 avr 2022 [cité 5 janv 2025];71(4).
- (124) Barbosa RSD, Vieira-Coelho MA. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders – a systematic review. *Nutrition Reviews*. 1 juin 2020;78(6):437-50.
- (125) Zhu D, Jin X, Guo P, Sun Y, Zhou L, Qing Y, et al. Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Autism in Children: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Ahmed T, éditeur. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. janv 2023;2023(1):5993628.
- (126) MacDonald R, Parry-Cruwys D, Dupere S, Ahearn W. Assessing progress and outcome of early intensive behavioral intervention for toddlers with autism. *Res Dev Disabil*. 2014 Dec;35(12):3632-44. doi: 10.1016/j.ridd.2014.08.036. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25241118.
- (127) De Wit N, Vanmol J, Kamermans A, Hendriks J, De Vries H. Inflammation at the blood-brain barrier: The role of liver X receptors. *Neurobiology of Disease*. nov 2017;107:57-65.
- (128) Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 3 mars 2020;11(2):135-57.
- (129) Pärty 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.

- (130) Caputi V, Hill L, Figueiredo M, Popov J, Hartung E, Margolis KG, Baskaran K, Joharapurkar P, Moshkovich M, Pai N. Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: a systematic review of pediatric and adult studies. *Front Neurosci*. 2024 Mar 7;18:1341656. doi: 10.3389/fnins.2024.1341656.
- (131) Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism Int J Res Pract* 2003; 7: 165-71.
- (132) Ko Y, Alaedin S, Fernando D, Zhou J, Ho V. A Review of Fecal Microbiota Transplantation in Children-Exploring Its Role in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Nov 20;60(11):1899. doi: 10.3390/medicina60111899. PMID: 39597084; PMCID: PMC11596230.
- (133) Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S, Nicholson MR, Imdad A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 25;4(4):CD013871. doi: 10.1002/14651858.CD013871.pub2. PMID: 37096495; PMCID: PMC10125800.
- (134) Dougé A, Bay JO, Ravinet A, Scanzi J. Microbiote intestinale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Bulletin du Cancer*. janv 2020;107(1):72-83.
- (135) Fond GB, Lagier JC, Honore S, Lancon C, Korchia T, Sunhary De Verville PL, Llorca PM, Auquier P, Guedj E, Boyer L. Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. *Nutrients*. 2020 Apr 8;12(4):1024. doi: 10.3390/nu12041024. PMID: 32276499; PMCID: PMC7230529.
- (136) Samsam M, Ahangari R, Naser S. Pathophysiology of autism spectrum disorders: Revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World J Gastroenterol WJG* 2014; 20: 9942-51.
- (137) Eckburg et al., 2005 Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K.E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York,N.Y.)*, 308(5728), 1635–1638.
- (138) Yap et al., 2021 Yap, C. X., Henders, A. K., Alvares, G. A., Wood, D. L. A., Krause, L., Tyson, G. W., Restuadi, R., Wallace, L., McLaren, T., Hansell, N. K., Cleary, D., Grove, R., Hafekost, C., Harun, A., Holdsworth, H., Jellett, R., Khan, F., Lawson, L. P., Leslie, J. Gratten, J. (2021). Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell*, 184(24), 5916-5931.e17.

- (139) Hsiao, 2022 Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., Codelli, J. A., Chow, J., Reisman, S. E., Petrosino, J. F., Patterson, P. H., & Mazmanian, S. K (2013). Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*, 155(7), 1451–1463
- (140) Kortenienmi et al., 2023 Kortenienmi, J., Karlsson, L., & Aatsinki, A. (2023). Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 148(3), 242–254.
- (141) Maier TV, Lucio M, Lee LH, VerBerkmoes NC, Brislawn CJ, Bernhardt J, et al. Impact of Dietary Resistant Starch on the Human Gut Microbiome, Metaproteome, and Metabolome. Moran MA, éditeur. *mBio*. 8 nov 2017;8(5):e01343-17.
- (142) Le Bastard Q, Berthelot L, Soulillou JP, Montassier E. Impact of non-antibiotic drugs on the human intestinal microbiome. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2 sept 2021;21(9):911-24.
- (143) Martins-Silva T, Salatino-Oliveira A, Genro JP, Meyer FDT, Li Y, Rohde LA, et al. Host genetics influences the relationship between the gut microbiome and psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. mars 2021;106:110153.
- (144) Morgane E. Le Dréan. Etude du système nerveux entérique au sein de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans les troubles du spectre de l'autisme. *Médecine humaine et pathologie*. Nantes Université, 2023. Français. NNT : 2023NANU1039

Le Serment d'Hippocrate

“ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. »

SOMMIER Iris

Le microbiote intestinal, nouvelle approche dans les troubles neurodéveloppementaux : une revue systématique de la littérature des interventions ciblant la dysbiose chez des enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA)

RESUME : Les TSA sont des troubles neurodéveloppementaux dont la prévalence croissante soulève de nombreuses interrogations sur leurs facteurs étiologiques. Le microbiote intestinal, via l'axe microbiote-intestin-cerveau, pourrait jouer un rôle clé dans leur physiopathologie. Cette revue systématique analyse les essais cliniques évaluant l'efficacité des interventions ciblant la dysbiose (probiotiques, prébiotiques, transplantation de microbiote fécal) sur les symptômes comportementaux des enfants TSA. Si certaines études montrent des résultats prometteurs, des limites méthodologiques persistent. Ces interventions ouvrent néanmoins des perspectives thérapeutiques innovantes, nécessitant des études de plus grande envergure pour confirmer leur efficacité et leur innocuité.

MOTS CLES : gut brain axis, dysbiosis, gut microbiota, autism spectrum disorder, prebiotic, probiotic, synbiotic, bifidobacterium, lactobacillus fecal microbiota transplantation, cognition, behavior disorder

JURY

Président : Monsieur le Professeur D'AMATO Thierry
Membres : Monsieur le Professeur FOURNERET Pierre
Monsieur le Professeur MION François
Monsieur le Professeur JOUBERT Bastien
Monsieur le Docteur BERNARDOFF Léo
Madame le Docteur WAHL Lucile

DATE DE SOUTENANCE Jeudi 6 Février 2025