



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Microbiologie Appliquée.

Intitulé :

**La supplémentation en prébiotiques et probiotiques
chez les enfants autistes**

Présenté par :

MHAMDIA Radia & SEBIA Zineb

Soutenu le 11/ 06/ 2024, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président:	M ^r AMARA KORBA Raouf	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant:	M ^{me} BOUGUERRA Asma	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur:	M ^{me} ABED Hanane	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj

Année universitaire : 2024/2025

Remerciement

*Je remercie tout d'abord **ALLAH** le tout puissant de nous avoir données la santé, la patience, la puissance et la volonté pour réaliser ce mémoire.*

Avant de commencer la présentation de ce mémoire, nous profitons l'occasion Pour remercier du fond du cœur toute personne qui a contribué de près ou de Loin à la réalisation de ce travail.

J'adresse, ma profonde gratitude et tout mon amour à mes parents, mes sœurs et Mes frères, qui ont su me faire confiance et me soutenir en toutes circonstances.

*Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à **Madame Bouguerra Asma** encadrante pour son soutien et pour son aide.*

*Nous tenons aussi à remercier, **Mr, LAZAZGA Abdellali** chef de département des sciences biologiques, et remercier chaque professeur que nous avons étudié.*

*-**AMARA KORBA Raouf** de nous faire l'honneur de présider le jury.*

*-**Madame ABED Hanane** d'avoir accepté d'examiner et de jury ce mémoire.*

Nous voudrions remercier tous mes proches amies qu'elles sont toujours ma Soutenus et encouragées même dans les périodes les plus difficiles.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de Près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

« Merci »

Dédicaces

A mon père

Tu me dirigeais toujours vers le bon chemin, merci pour les valeurs nobles,
*L'éducation et le soutien permanent venu de toi : **Lakhdar***

A ma très chère maman

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de
Tendresse et l'exemple du dévouement, tu n'as pas cessé de m'encourager et de
*Prier pour moi : **Ramda***

Que vous trouvez en moi la source de leur fierté, *Qu'Allah le tout puissant vous*
Préserve, vous accorde santé et bonheur.

A mes très chères jumelles, *sœurs* et mes meilleures amies **Sihem** et **Rabia** et
*la femme de mon frère **Kanza***

Pour toutes son soutien durant les moments les plus difficiles.

A mes frères

Être ta petite *sœur* me donne le droit de t'embêter et de te harceler de temps en
Temps... et être mes frères me donne la responsabilité de me tolérer quoi qu'il
*Arrive. Je vous aime, mes frères **Abdou** et **Omar***

A ma tante

Amour et joie pour ton beau cœur, ma chère tante et amie, je ne te priverai pas de toi, de la similitude de ma mère dans sa gentillesse, sa tendresse et son cœur :

Nacera

A Toute la famille

*Je remercie toutes mes oncles : **Rabah, Saadi, Djemai.***

« Zineb »

Dédicaces

J'ai le plaisir de devoir travailler à :

*Mes très chers parents **Mohamed, Sabira**, pour leur amour, leur soutien et leur stimulante fierté.*

*À mes chers frères **Aymen, Youcef***

*À mes chères sœurs "**Rounk**", "**Mériem**"*

À toute ma famille, source d'espoir et de motivation.

« Radia »

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Abstract

الملخص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION 1

Chapitre I :

I. L'autisme4

I.1. Définition 4

I.2. Historique..... 5

I.3. Types d'autismes..... 6

I.3.1 Syndrome d'Asperger, un autisme répandu 6

I.3.2 Autisme infantile 6

I.3.3 Autisme atypique 7

I.3.4 Autisme de Rett..... 7

I.4. Les facteurs de risques 8

I.4.1. Facteurs génétiques 9

I.4.2. Facteurs de risque environnementaux..... 9

I.5. La relation entre le microbiote intestinal et les comportements autistiques..... 10

Chapitre II :

II. Les probiotiques14

II.1. Historique 14

II.2. Définition..... 14

II.3. Types de probiotiques..... 15

II.3.1. Les bactéries lactiques 15

II.3.2. Autres genres lactiques 16

II.3.3. Les levures 17

Chapitre III :

III. Les prébiotiques20

III.1. Historique	20
III.2. Définition	20
III.3. Types de prébiotiques.....	22
III.3.1. Inuline.....	22
III.3.2. Les galacto-oligosaccharides.....	22
III.3.3. Oligosaccharides dérivés de l'amidon et de glucose.....	23
III.3.4 Fructooligosaccharides	23
III.3.5. Oligosaccharides pectiques	23
III.3.6. Xyloligosaccharides	24
III.3.7. Isomaltooligosaccharides	24

Chapitre V :

V. Rôles des probiotiques, prébiotiques et symbiotiques dans le traitement des troubles de l'autisme27

V.1. Rôle des probiotiques dans le traitement des enfants atteints de TSA d'après quelques travaux de recherches.....	27
V.2 Rôle des prébiotiques dans le traitement des enfants atteints de TSA d'après quelques travaux de recherches.....	29
V.3 Rôle des symbiotiques dans le traitement des enfants atteints TSA d'après quelques travaux de Recherche.....	32

Conclusion34

Références bibliographiques.....35

Listes des tableaux

Tableau I : Représentent les types de l'autisme.....	7
Tableau II : Représente les types des probiotiques	16

Listes des figures

Figure 1 : Relation potentielle entre la dysbiose intestinale, métabolites et l'autisme.....	11
Figure 2 : Aspect microscopique de <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	14
Figure 3 : Aspect microscopique de <i>Bifidobacterium longum</i>	15
Figure 4 : Aspect microscopique de <i>B. bifidum</i>	15
Figure 5 : Aspect microscopique des levures.....	15

Listes des abréviations

TSA : Trouble du spectre autistique.

DSM-V : Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

HSA : La haute autorité de santé.

ADI : Autisme diagnostic interview.

ADOS : Autisme diagnostic observation Schedule.

AIC : Axe intestin-cerveau.

PRO : Les probiotiques.

OMS : Organisation de la santé publique.

F6PPK : Le fructose 6 phosphate phosphocétase.

PRE : Les prébiotiques.

FOS : Fructose oligosaccharide.

GOS: Galactose oligosaccharide.

TOS: Trans-galacto-oligosaccharide.

XOS : Xylooligosaccharides.

IMO : Ixylomaltooligosaccharides.

BR : Le blé résistant.

POS : Picto-oligosaccharide.

SCFAs : Acide gras à chaîne courte.

ATEC : Autisme traitement évolution checklist.

CBCL : Le control des comportements de l'enfant.

TDHA : l'attention avec hyperactivité.

GSI : Gastro-intestinales.

ADOS-CSS : Autisme Diagnostic Observation Schedule.

UFC : Unité formant colonies.

CIM-10 : La classification internationale des maladies.

DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

CFTMEA : La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent.

ECP : Equipements de protection collective.

APIR : L'entretien de diagnostic de l'autisme révisé.

PHGG Gomme guar contenant de la B-endogalactone nanase produite par la souche(*Aspergillus Niger*).

INTRODUCTION

Les troubles du spectre autistique constituent un groupe hétérogène de troubles neuro développementaux caractérisés par des comportements répétitifs et des intérêts limités, ainsi que par des déficits d'interaction sociale et de communication. Ils affectent environ un individu sur 68, soit entre 1% et 2% des enfants (**Wing, 1997 ; Brignell et al., 2022**).

Au cours des 25 dernières années, des changements significatifs ont été observés dans l'épidémiologie des troubles du spectre autistique. Autrefois, la prévalence de l'autisme était d'un enfant sur 10 000 et 66% des personnes autistes avaient un Quotient Intellectuel inférieur à 70. Maintenant, la prévalence est beaucoup plus élevée (**Dawson et Bernier, 2013**).

En Algérie, il n'existe pas de données précises, mais on estime qu'il y a environ 39 000 personnes autistes confirmées, selon le ministre de la Solidarité nationale (**keil et Lein, 2016**).

L'étiologie des troubles neurodéveloppementaux résulte très probablement d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. Cette interaction conduit progressivement à des altérations structurelles et fonctionnelles du cerveau au cours du développement. Les processus physiopathologiques sous-jacents aux troubles neurodéveloppementaux, qui expliquent le lien entre les gènes et l'interaction environnementale, restent mal connus (**Thapar et al., 2013 ; keil et Lein, 2016**).

Des études récentes suggèrent que l'établissement précoce et le maintien ultérieur d'un microbiote intestinal diversifié et équilibré jouent un rôle de plus en plus important et fondamental dans la santé future de l'hôte (**Ravache, 2015**) ; Ainsi, les changements gastro- intestinaux, les intolérances alimentaires et la dysbiose sont fréquents chez les personnes atteintes de troubles du spectre autistique (TSA). Ces conditions affectent la capacité à absorber les aliments et leurs nutriments, ainsi que la composition du microbiote intestinal des enfants atteints de TSA par rapport aux enfants au développement typique. Il a été démontré que les personnes autistes présentent des niveaux plus élevés de bactéries pathogènes (**Brandao et al., 2022**).

Les déséquilibres dans la communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau suggèrent que le microbiote intestinal joue un rôle dans l'immunomodulation et la fonction gastro-intestinale. Les modifications de la composition du microbiote intestinal pourraient affecter son intégrité et être directement liées à l'aggravation de la maladie.

L'utilisation de probiotiques et de prébiotiques est étudiée pour améliorer les symptômes gastro-intestinaux et comportementaux de l'autisme. Les probiotiques peuvent moduler la flore intestinale, tandis que les prébiotiques servent de substrats pour les microorganismes intestinaux, favorisant ainsi la production de bactéries bénéfiques, ce qui a un effet positif sur les enfants autistes (Brandao et al., 2022).

Ces observations soulignent l'importance d'examiner de plus près l'impact des suppléments en probiotiques et prébiotiques, ce que notre recherche s'efforce de faire en évaluant leur efficacité sur les symptômes de l'autisme chez les enfants atteints de TSA en analysant les résultats des études existantes.

Chapitre I

I. L'autisme

I.1. Définition

L'autisme est un syndrome comportemental qui altère, dès les premiers mois des vies, la capacité d'un enfant à interagir avec les autres et à apprendre les moyens normaux de communication et d'adaptation à l'environnement. Cette pathologie précoce et globale conduit rapidement à une forme particulièrement complexe de déficience comportementale et sociale, entraînant un handicap permanent (**Barthélémy et Bonnet, 2012**).

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un trouble neurodéveloppemental qui se manifeste par des difficultés de communication sociale, des intérêts restreints et des comportements répétitifs.

En 2013, la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) a été publiée, mettant à jour les critères diagnostiques de TSA de la quatrième édition (DSM-IV). Le DSM-5 a introduit un concept de diagnostic élargi pour le TSA, regroupant le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance et le trouble envahissant du développement (TED) en un seul diagnostic. Le syndrome de Rett, désormais classé comme un trouble neurologique distinct, n'est plus inclus dans les TSA du DSM-5. Par ailleurs, un trouble de la communication sociale (pragmatique) distinct (SPCD) a été défini pour les individus présentant des difficultés de communication sociale sans comportements répétitifs et restreints. De plus, des descripteurs de gravité ont été ajoutés pour indiquer le niveau de soutien nécessaire aux personnes atteintes de TSA (**Hordges et al., 2020**).

Définition actuelle de l'autisme :

récemment, le terme « trouble du spectre autistique » est entré en usage couramment utilisé dans les publications scientifiques. Cela présente les avantages suivants : Il s'agit d'une approche dimensionnelle qui considère les troubles autistiques comme un ensemble de difficultés propres à chaque individu. Le DSM-5 [APA, 2013] aborde et propose des catégories diagnostiques uniques pour les troubles du spectre autistique et les troubles du développement neurologique. Cette présentation a été considérablement repensée pour la 5e édition de l'American Diagnostic Criteria Classification, en conservant deux critères clés :

- **Critère A** : Déficits persistants en communication et en interaction observée dans diverses situations.
- **Critère B** : Caractère restreint et répétitif du comportement, de l'intérêt ou de l'activité (**Lenoir et al., 2007**).

I.2. Historique

Au fil des décennies, les termes autisme et « soi » ont fait l'objet de nombreuses explications et analyses scientifiques de la part de divers chercheurs du monde entier :

- **1867** : Henry Maudsley décrit la folie chez les enfants dans son livre sur la physiologie et la pathologie de l'esprit. Certaines de ses descriptions semblent cohérentes avec les symptômes actuels du TSA. Des caractéristiques telles que l'entêtement, la rigidité, l'excentricité et l'égoïsme sont également représentées chez des personnages historiques de différentes époques (**Maudsley, 1867**).
 - **1869-1938** : Theodor Heller, un éducateur spécialisé à Vienne, décrit une condition anormale dans laquelle les enfants semblent parfaitement normaux pendant de nombreuses années, mais subissent ensuite une grave régression de fonction et de leur développement. Cette condition était à l'origine appelée démence infantile ou psychose désintégrative. Le DSM-IV-TR parle de trouble de désintégration infantile (**Rutter et al., 1994**).
 - **1944** : Hans Asperger décrit un syndrome qu'il appelle « psychopathie autistique ». Cette condition est appelée syndrome d'Asperger dans le DSM-IV-TR (également connu sous le nom de syndrome d'Asperger) (**Asperger, 1991**).
 - **1956** : Leo Kanner et Hans Asperger découvrent que l'autisme est également une condition traversée généralement les générations dans différentes familles (**Kanner et Eisenberg, 1957**).
 - **1970** : L'autisme était considéré comme une forme de schizophrénie. Dans les deux premières éditions du DSM (American Psychiatric Association, 1952 et 1968), seul le terme « schizophrénie pédiatrique » pouvait être utilisé pour décrire les enfants autistes. La recherche montre très clairement que les jeunes enfants autistes se comportent très différemment des psychopathes chez les enfants plus âgés et les adolescents, même s'ils sont affectés dans de nombreux autres domaines du développement (**Rutter, 1983**).
 - **1990** : L'autisme est également associé à de nombreuses autres maladies génétiques et médicales et survient plus fréquemment que prévu dans des maladies telles que le syndrome du X fragile, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Williams et la neurofibromatose (**Gillberg, 1990**).
- 2012** : Il existe désormais un consensus général sur la pertinence de l'autisme en tant que catégorie diagnostique distincte, de nombreuses caractéristiques faisant partie intégrante de sa définition. Ce consensus a été facilité par l'intégration de deux systèmes importants : le DSM (Manuel diagnostique et statistique) et la Classification internationale des maladies (CIM) (**Woolfenden et al., 2012**).

En 2020, le CDC a constaté qu'un enfant sur 54 avait reçu un diagnostic de trouble du spectre autistique (Alper, 2023).

I.3. Types d'autismes

Il existe différents types d'autismes, chacun avec ses propres caractéristiques et niveaux de sévérité (Tableau I).

I.3.1 Syndrome d'Asperger, un autisme répandu

Le syndrome d'Asperger, également connu sous le nom d'autisme de haut niveau, est largement répandu parmi nos amis anglophones. Si l'autisme semble plus répandu, c'est principalement grâce à la sensibilisation des populations à cet autisme, en particulier dans le milieu scolaire (Baghdadii, 2006).

Les symptômes de l'autisme Asperger sont en général :

-Une modification des échanges sociaux.

-Des centres d'intérêt et des activités limités, stéréotypés et récurrents.

Les individus atteints du syndrome d'Asperger présentent peu ou pas de difficultés linguistiques et n'ont pas de problèmes de développement cognitif. On a également constaté qu'ils pouvaient être mal entraînés dans certaines compétences sociales (Baghdadii, 2006) ;

I.3.2 Autisme infantile

Comme son nom l'indique, l'autisme infantile est souvent observé dès la petite enfance. Les premiers signes apparaissent avant l'âge de trois ans, permettant ainsi un diagnostic précoce. Il est recommandé de consulter un médecin dès que plusieurs de ces symptômes sont observés :

- **L'enfant présente des problèmes de communication** : il ne fixe pas les yeux, il ne sourit pas, il ne pointe pas du doigt pour indiquer quelque chose.
- **L'enfant autiste est incapable de parler ou de communiquer verbalement avec autrui.**
- **Il présente des problèmes d'interaction sociale.**
- **Les comportements répétitifs et stéréotypés de l'enfant autiste** : sont sans signification ou utilité.

L'autisme chez les enfants présente d'autres caractéristiques, notamment des troubles du sommeil et des problèmes nocturnes (Baghdadii, 2006).

I.3.3 Autisme atypique

On appelle également l'autisme atypique le « trouble du développement dominant ». Ce type d'autisme se distingue nettement des autres formes : il commence plus tard que l'autisme infantile et ne présente pas les trois critères classiques associés à l'autisme, à savoir des troubles du comportement, relations sociales et la communication. Cependant, l'autisme atypique affecte au moins l'un de ces critères de développement dès l'enfance.

Les individus atteints d'autisme atypique manifestent généralement moins de symptômes, et ces symptômes sont souvent moins graves. Les principales caractéristiques sont liées à la socialisation et à la communication.

Par ailleurs, l'autisme atypique peut être associé à d'autres troubles envahissants du développement. Les enfants présentant des troubles intellectuels et des troubles sévères de l'acquisition du langage peuvent également être considérés comme autistes (**Baghdadii, 2006**).

I.3.4 Autisme de Rett

Ce qui distingue le syndrome de Rett, c'est qu'il a été identifié uniquement chez les filles. On le qualifie de trouble du spectre autistique parce qu'il montre une rupture de l'évolution des capacités. Tout d'abord, les enfants connaissent une croissance normale, puis on constate une diminution des compétences telles que :

- Une diminution partielle ou complète du langage.
- Un arrêt du déplacement.
- L'apraxie, qui se manifeste par une perte des mouvements manuels volontaires, entraînant un ralentissement du développement psychomoteur. Des gestes stéréotypés des mains et une hyperventilation sont également observés.

Les filles souffrant du syndrome de Rett restent intéressées par la socialisation malgré l'arrêt du développement social et du jeu. En fait, il y a une diminution du développement crânien entre 7 et 24 mois. Le syndrome de Rett engendre presque toujours un retard mental sévère (**Baghdadii, 2006**).

Tableau I. les types de l'autisme (Baghdadii, 2006) ;

CIM-10	DSM-IV	CFTMEA
Syndrome d'Asperger.	Syndrome d'Asperger.	Syndrome d'Asperger.
Autisme infantile.	Troubles autistiques.	Autisme infantile précoce-type Kanner.
Autisme atypique, autres troubles envahissants du développement.	Troubles envahissants du développement non spécifiés incluant l'autisme infantile.	Autres formes de l'autisme psychose précoce déficitaire retard mental avec troubles autistiques.
Syndrome de Rett.	Syndrome de Rett.	Troubles désintégratifs de l'enfance.
Autisme et troubles désintégratifs de l'enfance.	Troubles désintégratifs de l'enfance.	Troubles désintégratifs de l'enfance.

CIM-10 : La classification internationale des maladies

DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

CFTMEA : La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent

I.4. Les facteurs de risque

Les facteurs de risque, qu'ils soient génétiques ou environnementaux, influencent tous le développement et la maturation cérébrale liés à l'autisme. Ils peuvent potentiellement altérer la connectivité cérébrale. Cohen propose ainsi un modèle étiopathologique de l'autisme qui intègre les phases du développement cérébral *in utero* et postnatales, prenant en compte toutes les modifications de l'architecture cérébrale et leurs impacts sur la trajectoire neurodéveloppementale (**Delanaye et al., 2014**).

1.4.1. Facteurs génétiques

Les études montrent que chez les jumeaux homozygotes (« vrais » jumeaux), si l'un des deux enfants a un TSA, l'autre l'a aussi dans environ 36 à 95 % des cas.

Chez les jumeaux hétérozygotes (« faux » jumeaux), si l'un a un TSA, l'autre l'a dans 0 à 31 % des cas. Les TSA sont plus fréquents chez les personnes atteintes de certaines maladies génétiques ou chromosomiques. Environ 10 % des enfants autistes ont aussi le syndrome de Down, le syndrome de l'X fragile, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou d'autres troubles génétiques et chromosomiques (**Kolevzon et al., 2007**).

Actuellement, on estime que 10 à 20 % des patients atteints de TSA ont des mutations rares (de novo ou héréditaires) ou des variations génétiques communes qui contribuent à leurs symptômes cliniques. Le risque de récurrence des TSA dans une fratrie est de 7 à 20 % si l'enfant aîné est diagnostiqué. Ce risque augmente avec le nombre d'enfants touchés (**Lord et al., 2020**).

1.4.2. Facteurs de risque environnementaux

Bien que de nombreuses théories aient été avancées dans ce domaine, aucune preuve scientifique n'existe actuellement pour confirmer ou infirmer ces différents facteurs de risque potentiels. Cependant, certaines tendances de recherche se dégagent. Parmi les plus fréquemment documentées figurent la présence d'un frère ou d'une sœur atteint de TSA, l'âge avancé des parents au moment de la grossesse (âge de la mère > 40 ans, âge du père > 50 ans), ainsi que l'accouchement prématuré (aménorrhée < 32 semaines) ou des intervalles courts entre deux grossesses (moins de 12 mois). D'autres facteurs incluent l'obésité maternelle, le diabète gestationnel pendant la grossesse, l'hypoxie néonatale et le traitement par acide valproïque pendant la grossesse (**Lord et al., 2022**).

L'exposition maternelle à des agents chimiques tels que les pesticides organophosphorés et le benzène pendant la grossesse est également associée à un risque accru d'autisme chez l'enfant, de même que la consommation d'alcool pendant la grossesse (**Aussilloux et al., 2006**).

Une hypothèse vaccinale impliquant le virus de la rubéole ou des excipients a été avancée dans le passé, mais cette théorie a été réfutée par de nombreuses études (**Julie, 2015**).

I.5. La relation entre le microbiote intestinal et les comportements autistiques

Le microbiote intestinal désigne généralement la communauté de microorganismes, y compris les bactéries, les protistes, les champignons et les virus, qui cohabitent dans le tractus gastro-intestinal des organismes multicellulaires, qu'ils soient bénéfiques ou potentiellement pathogènes (**Mehra et al., 2023**).

Entre 500 et 1000 espèces de bactéries résident dans l'intestin humain, où une flore intestinale saine est essentielle pour la santé globale (**Mehra et al., 2023**).

Ce microbiote intestinal remplit diverses fonctions clés, notamment :

1. Le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale.
2. La stimulation de la régénération épithéliale grâce à la production d'acides gras à chaîne courte.
3. D'autres métabolites spécifiques des mucus comme : les glucides non digestibles, les microbes intestinaux sont également impliqués dans la maturation de système immunitaire, la synthèse et le métabolisme de certains nutriments essentiels (vitamines, hormones).

Les interactions entre le microbiote et le cerveau peuvent débuter dès le stade précoce du développement fœtal. Les données actuelles indiquent clairement qu'il existe un transfert de bactéries et de leurs métabolites entre la mère et le fœtus, comme en témoigne la présence dans le liquide amniotique. Après la naissance, le nouveau-né est exposé aux microorganismes de son environnement, ce qui permet une colonisation intestinale adéquate. Les facteurs influençant la composition bactérienne intestinale durant la petite enfance incluent l'allaitement, l'alimentation et l'administration d'antibiotiques. Ainsi, deux groupes principaux prédominent : les bactéroïdes et les firmicutes, qui constituent la majeure partie de la flore intestinale (**Mehra et al., 2023**).

Le microbiote est largement considéré comme un élément important de ce que l'on appelle l'«axe intestin-cerveau», une voie de communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que cet axe est impliqué dans la pathogenèse des troubles du spectre autistique (TSA). Le microbiote intestinal influence le fonctionnement cérébral par le biais des systèmes nerveux neuroendocrinien, neur immunitaire et autonome, ainsi que par la production de toxines microbiennes. La muqueuse du tractus gastro-intestinal contient des millions de neurones qui forment le système nerveux entérique (SNE), régulant ainsi la fonction gastro-intestinale, ce qui lui vaut le surnom de « deuxième cerveau » (**Li et al., 2017**).

La relation entre le microbiote intestinal et le trouble du spectre autistique (TSA) est étudiée depuis quelques années. Dans la littérature, il est démontré que la plupart des individus TSA ont des symptômes gastro-intestinaux comme la constipation, la diarrhée et les ballonnements. Ces symptômes sont liés au degré de déficit dans les relations sociales et les comportements chez les personnes atteintes de TSA. Trois mécanismes principaux ont été proposés pour expliquer cette relation :

- Le premier est la surcharge bactérienne et/ou une diversité bactérienne anormale,
- Le deuxième est le stress oxydatif et le métabolisme du soufre altéré,
- Et le troisième est une discussion sur la perméabilité appelée paroi intestinale **(Tankazet *al.*, 2024)**.

Les preuves scientifiques révèlent également une relation entre les patients atteints de TSA et le microbiome intestinal, qui influence directement ou indirectement les habitudes alimentaires et le régime alimentaire. Les recherches montrent que les enfants autistes souffrent de dysbiose, caractérisée par un déséquilibre entre les micro-organismes bénéfiques et pathogènes dans l'intestin. Les molécules neurotoxiques et cytotoxiques, telles que les peptides opioïdes, produites par ces agents pathogènes, pénètrent dans la circulation sanguine par l'intestin perméable, activant ainsi le système immunitaire et provoquant des lésions tissulaires et une inflammation gastro-intestinale. De plus, ces molécules toxiques affectent la fonction des neurotransmetteurs dans le cerveau, entraînant des anomalies dans les schémas comportementaux, telles qu'une diminution de la socialisation, une diminution de la réponse à la douleur, un discours anormal et des comportements auto-induits ou répétitifs même l'assoupissement **(Sivamaruthi *et al.*, 2020)**.

L'analyse métagénomique du microbiome intestinal des TSA a révélé une dysbiose muqueuse avec une faible teneur en Bacteroidetes et une augmentation du rapport Firmicutes/Bacteroidetes. Le pyroséquençage du microbiote fœtal dans les selles d'enfants autistes a montré une prévalence plus élevée des espèces *desulfovibrio* et *Bacteroides vulgatus* par rapport aux volontaires sains. Le séquençage de l'ADNr 16 S du microbiome intestinal isolé de patients autistes à apparition tardive a montré une incidence élevée d'espèces de *Clostridium* et d'espèces de *Ruminococcus*, et une analyse PCR en temps réel a montré que les groupes de *Clostridium* I et XI et *Clostridium* Une riche source de *Voltae* a été révélée.

L'accumulation de bactéries productrices de neurotoxines, telles que les Clostridies, aggrave les symptômes de l'autisme. Une autre étude sur la composition microbienne des intestins d'enfants autistes a révélé des niveaux inférieurs de *Bifidobacterium* et d'*Enterococcus* et des niveaux accrus de souches de *Lactobacillus*, bien que bénéfiques, mais ce n'était pas du tout paradoxal. Les bactéries commensales telles que *Bacillus spp.* *Klebsiella oxytoca*, qui n'est ni nocive ni bénéfique, a été présente chez des enfants autistes (Sivamaruthi et al., 2020).

Le rôle de microbiote intestinal dans l'autisme est devenu un sujet intéressant lorsque la littérature montre clairement que le microbiote intestinal humain joue un rôle prometteur dans la santé et la maladie, de sorte que tout changement dans sa composition perturbe la collaboration entre le microbiote gastrointestinale et le cerveau (Mehra et al., 2022).

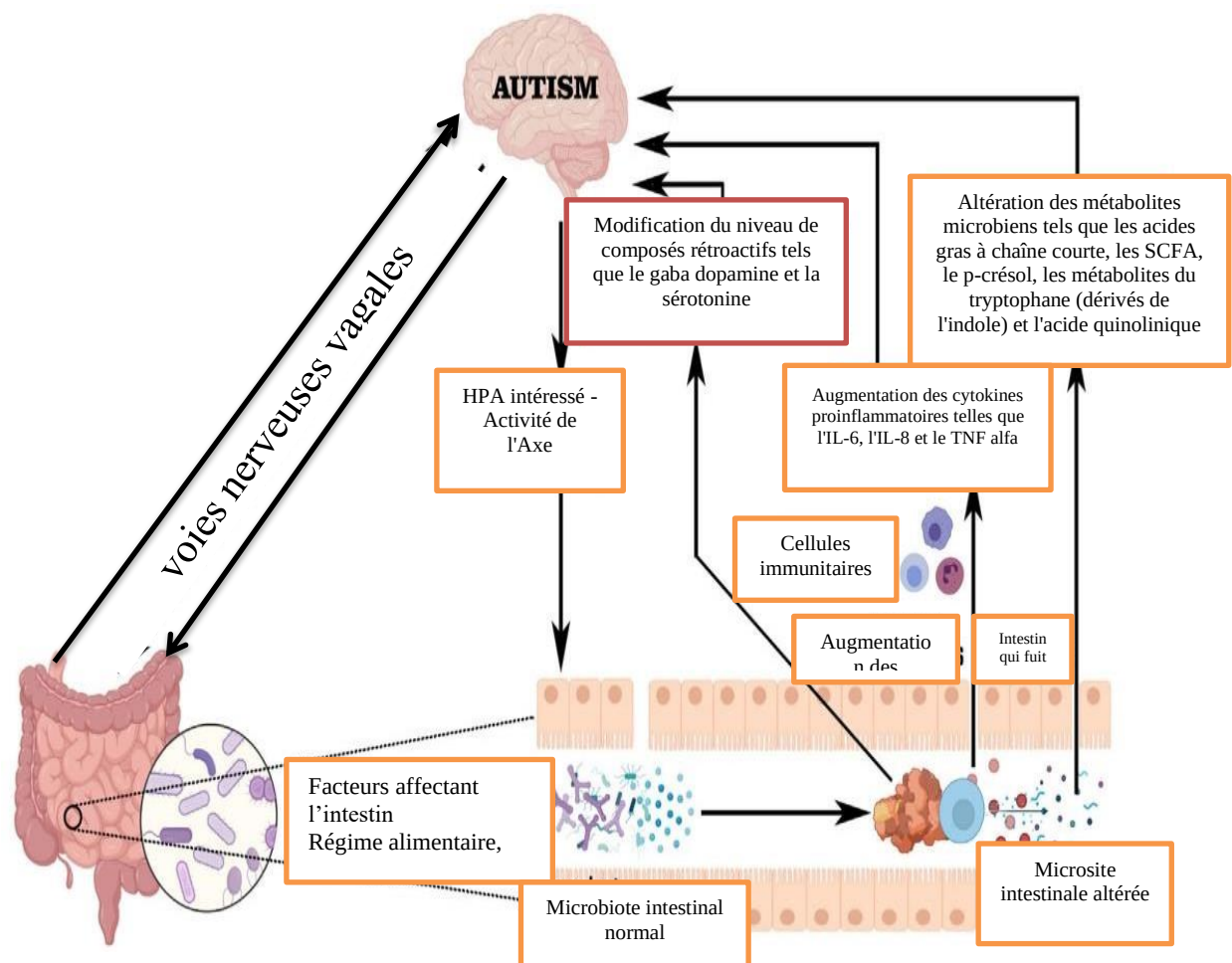


Figure 1 : La relation entre la dysbiose intestinale, métabolites et l'autisme (Mehra et al., 2023).

Chapitre II

II. Les probiotiques

II.1. Historique

Il y a un siècle, Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris) a postulé que les bactéries lactiques (LAB) offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité. Il a suggéré que « l'auto intoxication intestinale » et le vieillissement qui en résultait pouvait être supprimé en modifiant la flore microbienne de l'intestin et en remplaçant les microbes protéolytiques tels que *Clostridium* qui produisent des substances toxiques comme les phénols, les indoles et l'ammonium à partir des protéines de la digestion par des microbes utiles. Il développa un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie qu'il appela « Bacille bulgare ». En 1917, avant la découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming, le Professeur allemand Alfred Nissle isola une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat de la première Guerre mondiale qui n'avait pas développé d'entérococolite lors d'une épidémie sévère de shigellose. Les troubles du tractus intestinal étaient fréquemment traités par des bactéries vivantes non pathogènes pour modifier ou remplacer la flore microbienne intestinale. La souche d'*Escherichia coli* isolée par Nissle en 1917 est un des rares exemples de probiotique qui ne soit pas une bactérie lactique. Une Bifidobactérie a été isolée par Henry Tissier (de l'Institut Pasteur) à partir d'un enfant nourri au sein. Il l'appela *Bacillus bifidus communis*. Tissier affirma que la bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée et il recommanda l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de diarrhée. Le terme «probiotique» fut introduit pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell ; par opposition aux antibiotiques les probiotiques furent définis comme des facteurs dérivés des microorganismes et stimulant la croissance des autres organismes (Tableau 1). En 1989, Roy Fuller a mis l'accent sur la nécessité de viabilité des probiotiques et a introduit l'idée qu'ils avaient un effet bénéfique sur l'hôte. Définition World (Gastroenterology Organisation, 2011, p3)

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Il peut donc s'agir de bactéries non pathogènes ou de levures vivantes naturellement présentes dans certains aliments comme les produits laitiers. Ils sont désormais inclus dans de nombreux produits pharmaceutiques. Les plus connues sont les bactéries lactiques telles que : *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Lactococcus*...etc. (Danien, 2021).

Au cours des deux dernières décennies, les microorganismes probiotiques ont été de plus en plus inclus dans divers types de produits alimentaires, notamment dans le lait fermenté, et à plusieurs égards. Ainsi, plusieurs aspects doivent être pris en compte dans la sélection des microorganismes probiotiques. Ils peuvent être:

- Liés à la sécurité d'utilisation qui comprend des spécifications telles que l'origine (provenant du tube digestif humain sain), la non-pathogénicité et la résistance aux antibiotiques.
- Fonctionnels qui incluent la viabilité et la persistance dans le tube digestif, l'immunomodulation, les propriétés antagonistes et antimutagènes.
- De plus, ils doivent survivre longtemps pendant le stockage et s'incorporer dans l'aliment sans produire de saveurs indésirables (**Danien, 2021**) ;

II.2. Types de probiotiques

Il existe plusieurs types de probiotiques, chacun possédant des caractéristiques uniques et des effets bénéfiques spécifiques sur la santé humaine (Tab. II).

II.3.1. Les bactéries lactiques

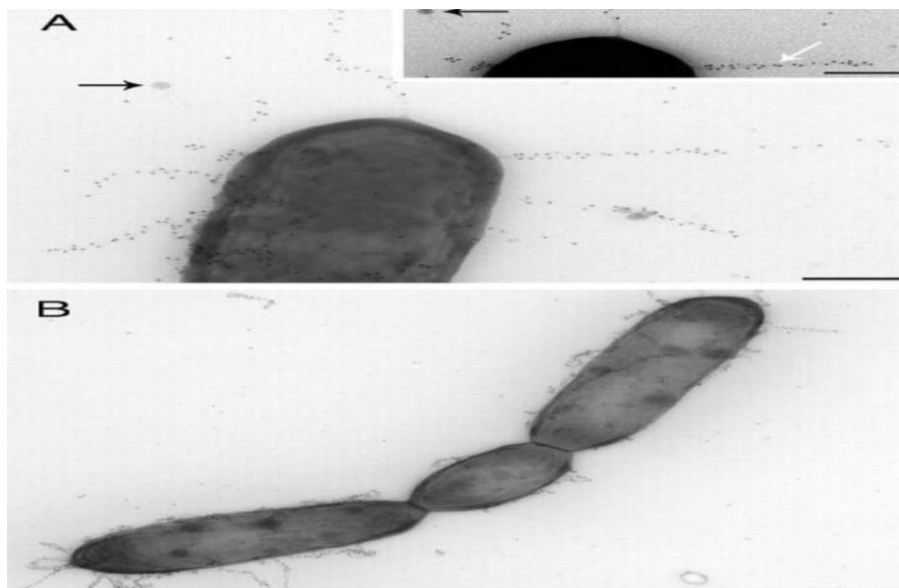
Les bactéries lactiques comprennent généralement des bactéries à Gram positifs, micro-aérophiles, immobiles, asporulées. Leurs exigences nutritionnelles sont complexes, incluant principalement des glucides fermentescibles, des acides gras, des acides aminés, des peptides, des vitamines et des sels. Elles ne possèdent pas de catalase, de nitrate réductase ou de cytochrome oxydase (**Pilet et al., 1998**). Elles forment un groupe hétérogène composé des cocci et des bacilles. La caractéristique principale est la production d'acide lactique à partir de la fermentation des sucres, ce qui les distingue en deux types : homofermentaires et hétérofermentaires (**Badis et al., 2009**).

II.3.1.1. Lactobacilles

Le genre *Lactobacillus* est qualitativement c'est le genre le plus important parmi le groupe des bactéries lactiques, il a été créé pour la première fois par Beijerinck en 1901 et contient actuellement au moins 145 espèces reconnues, présentant une diversité phylogénétique, phénotypique et écologique (**Barinov et al., 2011**).

Les lactobacilles sont des bactéries de forme bâtonnets (**Dostu et Thonart, 2009**) ; La plupart des souches se multiplient dans une gamme de température entre 15°C et 42°C, et certaines dites thermophiles peuvent être cultivées à 55°C (**Tailliez, 2004**) ;

Les lactobacilles sont les bactéries les plus utilisées comme probiotiques (ex : *Lactobacillus rhamnosus*) (Fig.2).

Figure 2 : Aspect microscopique de *Lactobacillus rhamnosus* (X 40)

La source : (Kankainen et al., 2009).

II.3.1.2. Autres genres lactiques

En raison de leur grande résistance à l'environnement, *Enterococcus* est également utilisé comme probiotique, notamment *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis*. Ces bactéries sont normalement présentes dans le microbiote intestinal humain.

Au sein du genre *Streptococcus*, la souche *Streptococcus thermophilus* agit comme acidulant et probiotique. (Kankainen et al., 2009).

II.3.2. Bifidobactéries

membres du genre *Bifidobacterium* sont parmi les premiers microbes à coloniser le tube digestif humain et qui sont des bifidobactéries, doivent posséder des censé exercer des effets bénéfiques sur la santé Leur hôte. En raison de leurs prétendues propriétés sanitaires propriétés favorisantes, les bifidobactéries ont été incorporé dans de nombreuses fonctionnalités.

aliments comme ingrédients actifs. (Chen et al, 2023). Les bifidobactéries sont des bactéries Gram positives, non sporulées, non productrices de gaz, non mobiles, catalase-négatives et anaérobies ou microaérophiles . Leur génome est riche en G+C (jusqu'à 67%), ce qui les classe dans le phylum Actinobacteria. Le nom du genre *Bifidobacterium* reflète leur morphologie cellulaire spécifique avec une forme bifide, ramifiée ou en Y typique. Les bifidobactéries ont été signalées comme modulatrices du système immunitaire, empêchant la colonisation bactérienne pathogène du tractus gastro-intestinal (GIT) par le biais de la résistance à la colonisation, synergisant avec d'autres microbes

intestinaux lors de la digestion des polysaccharides qui sont indigestes par les enzymes de l'hôte et produisant des vitamines et des composés antimicrobiens. La présence de *Bifidobacterium* a été observée dans le système digestif humain et animal, le vagin, les caries dentaires et également dans les eaux usées, où elles proviennent probablement de matières fécales. Les souches utilisées comme probiotiques sont *B. Bifidum*, *B. longum*. (Sinderen et al, 2016).

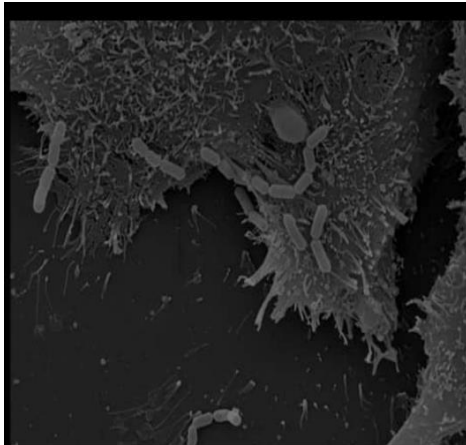


Figure 3 : aspect microscopique de
B. longum (X40)

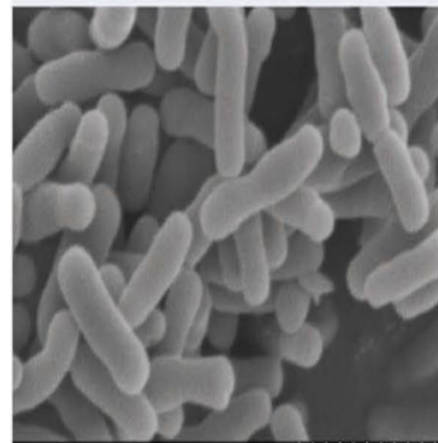


Figure 4 : aspect microscopique de
B. bifidum (X40)

(Inturri et al., 2014).

II.3.3. Les levures

Saccharomyces cerevisiae est un champignon ascomycète omniprésent. Il s'agit d'une levure qui existe en symbiose dans le corps humain et est largement utilisée dans l'industrie alimentaire en raison de son rôle dans la production de divers aliments, notamment le pain et les boissons fermentées. Elle est également utilisée comme complément alimentaire et probiotique. En particulier, les souches de *S. cerevisiae* var. *boulardii* sont utilisées pour traiter diverses maladies intestinales (Saoud et al., 2020).

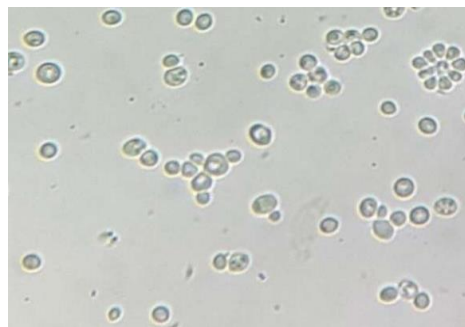


Figure 5 : Aspect microscopique des levures (X 40) (Saoud et al., 2020).

Tableau II : Les types des probiotiques (Gavini *et al.*, 1990).

Voici une version bien présentée du Tableau II : Les types de probiotiques tiré de Gavini *et al.*, 1990, avec une mise en forme claire et structurée :

Types des probiotiques.	Exemples
<i>Lactobacillus</i> sp.	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. Plantarum</i> , <i>L. fermentum</i> .
<i>Bifidobacterium</i> sp.	<i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. thermophilum</i> , <i>B. breve</i>
Les levures	<i>S. boulardii</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. cerevisiae</i>
D'autres microorganismes	<i>B. subtilis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Streptococcus solivarius</i>

Chapitre III

III. Les prébiotiques

III.1. Historique

Le concept des prébiotiques a été mentionné pour la première fois en 1954. György a rapporté que la N-acétylglucosamine, un composant du lait maternel, favorise la croissance des souches de *Bifidobacterium*.

En 1957, Pettury a reconnu la lactulose comme agent bifidobactérien. Quelques années plus tard, dans les années 1970 et 1980 (XXe siècles), des chercheurs japonais reportent que plusieurs oligosaccharides non digestibles étaient des agents bifidobactériens. Cela a ouvert une nouvelle approche pour étudier le microbiote intestinal.

Le terme prébiotique a été défini pour la première fois en 1995 (G.R. Gibson et M.B. Roberfroid 1995) **(E.E.T et al., 2013)**.

III.2. Définition

La définition des prébiotiques revête une importance croissante non seulement pour la communauté scientifique, mais également pour les autorités réglementaires, l'industrie alimentaire, les consommateurs et les professionnels de la santé **(Hutkins et al., 2016)**. Il existe donc des nombreuses définitions : La première définition de "prébiotique" proposée en 1995 par Gibson et Roberfroid désigne des composants alimentaires non digestibles par les enzymes du tractus digestif, ayant une action bénéfique sur l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité de certaines bactéries probiotiques. En 2010, Gibson a proposé une nouvelle définition des prébiotiques : « un composant dont la fermentation sélective entraîne des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, influençant positivement la santé de l'hôte. »

Pour qu'un ingrédient alimentaire soit appelé « prébiotique », il doit répondre aux critères suivants :

- Le substrat ne doit pas être hydrolysé par les enzymes gastro-intestinales de l'hôte.
- Le substrat ne doit pas être absorbé directement par les cellules du tractus gastro-intestinal.
- Le substrat doit enrichir sélectivement une ou un nombre limité de bactéries commensales bénéfiques.
- Il doit altérer le microbiote intestinal de manière bénéfique.
- La matrice doit renforcer les défenses intestinales luminales et systémiques contre les agents pathogènes envahissants.

Par conséquent, Bindel a proposé une nouvelle définition en 2015 faisant référence à l'idée de « composés non digestibles qui modulent la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal par le métabolisme des microorganismes intestinaux, exerçant ainsi des effets physiologiques positifs sur l'hôte" (**Ameni et al., 2020**).

En 2010, Gibson a proposé une nouvelle définition des prébiotiques : « un composant dont la fermentation sélective entraîne des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, influençant positivement la santé de l'hôte. »

Pour qu'un ingrédient alimentaire soit appelé « prébiotique », il doit répondre aux critères suivants :

- Le substrat ne doit pas être hydrolysé par les enzymes gastro-intestinales de l'hôte.
- Le substrat ne doit pas être absorbé directement par les cellules du tractus gastro-intestinal.
- Le substrat doit enrichir sélectivement une ou un nombre limité de bactéries commensales bénéfiques.
- Il doit altérer le microbiote intestinal de manière bénéfique.
- La matrice doit renforcer les défenses intestinales luminales et systémiques contre les agents pathogènes envahissants.

Par conséquent, Bindel a proposé une nouvelle définition en 2015 faisant référence à l'idée de "composés non digestibles qui modulent la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal par le métabolisme des microorganismes intestinaux, exerçant ainsi des effets physiologiques positifs sur l'hôte" (**Ameni et al., 2020**).

III.3. Types de prébiotiques

Les prébiotiques sont principalement des oligosaccharides, notamment les xylo- oligosaccharides (XOS), les galacto-oligosaccharides (GOS), le lactulose et l'inuline, ainsi que leurs dérivés, tels que les fructooligosaccharides (FOS). Il a été démontré que les prébiotiques comprennent non seulement des glucides, mais également d'autres composés non glucidiques qui répondent aux critères des prébiotiques, tels que les polyphénols isolés de fruits comme les framboises noires et les myrtilles (Delanaye et al., 2011).

III.3.1. Inuline

L'inuline est un glucide très courant dans la nature. On le trouve dans les plantes principalement comme stockage d'énergie et cryoprotecteur. Généralement, différents types de plantes contiennent de l'inuline. Le blé, les oignons et les bananes contiennent de l'inuline à chaîne courte. Les tubercules de dahlia, l'ail et les topinambours contiennent de l'inuline à chaîne moyenne, tandis que les artichauts et la chicorée contiennent généralement des molécules d'inuline à chaîne longue. D'autres plantes comme certains types de lys (*Urginea maritima*) et d'agave bleu, et certaines bactéries (comme les streptocoques). L'inuline résiste à l'hydrolyse par l'acide gastrique et les enzymes digestives humaines. Les enzymes digestives ne peuvent pas hydrolyser les liaisons glucosidiques présentes dans l'inuline. Les effets physiologiques de l'inuline sont de nature bifidogène (Bandyopodhyay et Mandal, 2014).

III.3.2. Les galacto-oligosaccharides

Les galacto-oligosaccharides comprennent normalement entre deux et dix molécules de galactose et une molécule de glucose. Les GOS à chaîne plus courte, tels que la raffinose, le stachyose et le versasses, se trouvent couramment dans les légumineuses. Ces types de GOS sont appelés « α -GOS » car ils se composent de galactose lié en α , de glucose lié en α et d'un fructose lié en β -terminal. Les GOS issus de la lactulose sont également considérés comme des prébiotiques. Les GOS ont une grande capacité à stimuler les bifidobactéries et les bactéries lactiques. Les bifidobactéries chez les nourrissons ont montré une forte affinité avec les GOS. Les entérobactéries, les bactéroïdètes et les Firmicutes sont également stimulés par les GOS, mais à une échelle moindre que les bifidobactéries (Davani et al., 2019 ; Lockyer et Stanner, 2019).

III.3.3 Oligosaccharide dérivés de l'amidon et de glucose

Il existe un type d'amidon qui est résistant à la digestion dans le haut de l'intestin connu sous le nom d'amidon résistant. Ce dernier peut favoriser la santé en produisant un niveau élevé de butyrate ; il a donc été suggéré de le classer comme prébiotique. Divers groupes de *Firmicutes* montrent la plus forte intégration avec une grande quantité d'amidon résistant. Une étude *in vitro* a démontré que l'amidon résistant pouvait également être dégradé par *Ruminococcus bromii* et *Bifidobacterium adolescentis*, ainsi que dans une moindre mesure par *Eubacterium rectale* et *Bacteroides thetaiotaomicron*. Cependant, dans les incubations mixtes de bactéries et de fèces, la dégradation de l'amidon résistant est impossible en l'absence de *R. bromii*.

La polydextrose est un oligosaccharide dérivé du glucose. Elle est composée de glucanes avec de nombreuses branches et des liaisons glycosidiques. Il existe des preuves indiquant qu'elle peut stimuler les bifidobactéries, mais cela n'a pas encore été confirmé (Davani *et al.*, 2019).

III.3.4 Fructooligosaccharides

Un autre type de fructanes, appelé FOS, est une substance naturelle présente dans les plantes. FOS sont fabriqués sur le marché à partir de chicorée grâce à une réaction d'hydrolyse utilisant l'insulinase, et peuvent également être obtenus par une synthèse enzymatique en transférant les unités fructose des molécules de sucre. Lorsqu'il est présenté structuralement, FOS est composé d'une molécule de sucrose liée par une chaîne de 3 à 30 unités fructose. FOS sont des fructanes linéaires oligomères avec des liaisons fructosyl-fructose bêta (2–1) ou (2–6) avec le premier monomère de la chaîne étant soit -D-glucopyranosyl, soit -D-fructopyranosyl résidu

60. Le DP de l'inuline peut atteindre 60 et le DP du FOS est inférieur à 10 (Megur *et al.*, 2022).

III.3.5. Oligosaccharides pectiques

Les oligosaccharides pectiques (POS) proviennent d'un polysaccharide, connu sous le nom de pectine, qui est un élément structurel des régions intracellulaires et des parois cellulaires des plantes et qui est largement présent dans les déchets de fruits et de légumes. Chimiquement, les POS sont basés sur l'extension du rhamnose ou de l'acide galacturonique, et différents types de sucres (galactose, xylose et arabinose) ou de l'acide férulique sont liés aux chaînes latérales. Chez l'humain, le suc gastrique et la salive ne sont pas capables de dégrader la pectine. De plus, les enzymes digestives telles que la trypsine, la pepsine et la présure ne peuvent pas décomposer la pectine dans l'intestin grêle. Il a été rapporté que la pectine subit une fermentation lente et présente des effets prébiotiques en produisant des acides gras à chaîne courte (SCFA). Il a été démontré que les oligosaccharides pectiques ont le potentiel de montrer des effets bifidogènes. Des expériences menées sur les oligosaccharides pectiques ont révélé des bienfaits pour la santé, notamment des propriétés anti-

obésité, anticancéreuses et antioxydantes (**Megur et al.,2022**).

III.3.6. Xyloligosaccharides

Les xyloligosaccharides (XOS) sont formés par des liaisons (B-1-4) entre des molécules de xylose et se trouvent dans des aliments tels que : le son, les fruits, le miel et les légumes. Les bactéries lactiques et les bifidobactéries ont la capacité d'hydrolyser les aliments digérés dans le gros intestin. En général, XOS est plus bénéfique que FOS car il augmente le nombre de bifidobactéries et réduit le nombre de microorganismes pathogènes (**Kaur et al., 2021**).

III.3.7 Isomaltooligosaccharides

Les isomaltooligosaccharides (IMO) sont obtenus par traitement enzymatique de l'amidon de maïs avec l'alpha-amylase, l'alpha-glucosidase et la pullulanase et sont dégradés en composants majeurs tels que : l'isomaltotriose, l'isomaltose et le panose. En général, les IMO sont composés de monomères de glucose formés par des liaisons glycosidiques (2-6). Des études ont montré que les IMO ont un effet positif sur les bifidobactéries et sont métabolisés par divers autres microorganismes (**Kaur et al., 2021**).

IV. Les symbiotiques

Le terme symbiotique est formé à partir du préfixe grec « Sym », signifiant « ensemble », et du suffixe « biotique », signifiant « lié à la vie ». Les symbiotiques sont des combinaisons de microorganismes vivants et de substrats qui sont utilisées de manière sélective par les microorganismes de l'hôte, apportant ainsi des bienfaits pour la santé de ce dernier (**Swanson et al., 2020**). En outre, les symbiotiques sont des compléments nutritionnels qui combinent des probiotiques et des prébiotiques, créant ainsi une synergie qui a un effet positif sur la santé. Par exemple, des combinaisons comme (Bifidobactéries + fructooligosaccharides) ou (Lactobacilles + Bifidobactéries + galactooligosaccharide) illustrent cette **symbiose (Sweta et al., 2012)**. Les activités thérapeutiques des symbiotiques comprennent des effets antibactériens, anticancéreux et antidiabétiques, une réduction des taux de graisse et de sucre dans le sang, ainsi qu'une modulation du système immunitaire (**Manigandan et al., 2012**).

Chapitre V

V. Rôle des probiotiques, prébiotiques et symbiotiques dans le traitement des troubles de l'autisme

Les effets des prébiotiques et des probiotiques sur les enfants atteints de TSA ont principalement fait l'objet de développements récents dans la recherche scientifique.

V.1. Rôle des probiotiques dans le traitement des enfants atteints de TSA d'après quelques travaux de recherches

Mécanisme d'action des probiotiques :

Les probiotiques exercer éventuellement un potentiel positif sur le corps humain à travers ces principaux mécanismes ; exclusion compétitive de agents pathogènes, amélioration de la barrière intestinale, immunomodulation dans l'hôte et production de neurotransmetteurs. Les probiotiques entrer en compétition avec les agents pathogènes pour les nutriments et sites de liaison aux récepteurs, rendant leur survie difficile dans l'intestin.

Les probiotiques agissent également comme agents antimicrobiens en substances productrices ; acides gras à chaîne courte (SCFA), acides organiques, peroxyde d'hydrogène et les bactériocines. Les probiotiques régulent également la réponse immunitaire innée et adaptative en modulant les cellules dendritiques (DC), les macrophages B et les lymphocytes T. Les probiotiques augmentent également la production de cytokines anti-inflammatoires tout en interagissant avec les cellules épithéliales intestinales et en attirant les macrophages et les cellules mononucléaires. De plus, les probiotiques peuvent produire des neurotransmetteurs dans l'intestin via l'axe intestin-cerveau. Des colorants probiotiques spécifiques peuvent moduler les niveaux de sérotonine, d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et de dopamine, affectant l'humeur, le comportement, la motilité intestinale et les voies liées au stress. (Korma et al, 2023)

West et al. (2013) ont étudié le rôle des probiotiques chez les enfants atteints de TSA présentant des dysfonctionnements gastro-intestinaux. Les participants ont reçu un approvisionnement en complément alimentaire Delpro® (Research Products LLC, Boulder, Colorado, USA) pendant 6 mois. Chaque capsule contenait 10 milliards d'UFC de différentes souches de probiotiques (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. bifidum*) et 8 mg de poudre Del-Immune (est un complément alimentaire conçu pour renforcer le système immunitaire. Ce complément en poudre destiné à renforcer le système immunitaire est fabriqué par AdvaCare Pharma dans des installations certifiées ISO/HACCP). V® (immunomodulateur), une poudre sèche lyophilisée contenant du peptidoglycane ainsi que des composants contenant des nucléotides ou des motifs d'ADN dérivés de *L. rhamnosus*. La posologie, administrée par un soignant, était d'une capsule par jour. Les

participants ont également été invités à évaluer leur score ATEC avant et après le traitement (2 jours avant le début du traitement et après 21 jours de traitement). Les résultats ont montré une diminution significative du score ATEC moyen, en particulier dans les catégories ATEC liées à la parole, aux langages et à la communication.

Enzo et al. (2016) ont étudié le rôle des probiotiques chez des garçons âgés de 12 ans autistes en administrant oralement le probiotique VSL 3, un mélange qui contient 9 à 10 milliards d'UFC/g de *Bifidobacterium* lyophilisées (*B. breve*, *B. longum*), 8 fois 10^6 de *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*) et 20 fois 10^6 de *Streptococcus* (*S. thermophilus*). Les résultats ont montré qu'après quelques semaines, la gravité des symptômes abdominaux a diminué comme prévu, et les symptômes du TSA ont montré une amélioration cliniquement notable peu de temps après le traitement par probiotique (**Grossi et al., 2016**).

L'étude de **Shaaban et al. (2018)** a évalué l'efficacité des probiotiques chez des enfants atteints de TSA. Ils ont utilisé la PCR quantitative pour analyser la flore intestinale de 30 enfants autistes âgés de 5 à 9 ans avant et après 3 mois de supplémentation en probiotiques contenant des souches telles que *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium longum*

Les résultats ont montré une augmentation des colonies de bifidobactéries et de lactobacilles dans les selles, une diminution significative de la gravité des symptômes autistiques évaluée par l'ATEC, et une amélioration notable des symptômes gastro-intestinaux évalués par le 6-GSI.

Liu et al. (2019) ont étudié les effets du *Lactobacillus plantarum* PS 128 sur l'axe cerveau- intestin chez des patients atteints de TSA. Ils ont sélectionné 13 enfants âgés de 7 à 15 ans. Les résultats, basés sur des questionnaires tels que l'échelle des comportements autistiques, l'échelle de sensibilité sociale SRS, le Child Behavior Checklist (CBCL) et l'étude de traitement multimodal du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), montrent qu'après 4 semaines de traitement par les probiotiques, il y a eu une diminution significative des scores totaux du SRS ainsi que des symptômes du TDAH. De plus, il y a eu une amélioration de l'anxiété et de l'hyperactivité et de l'impulsivité.

Tharawodeephimuk et al. (2019) ont étudié l'effet des probiotiques oraux sur l'inflammation cérébrale. Dix enfants autistes ont participé à l'étude. Ils ont reçu des probiotiques sous forme de poudre contenant trois souches (*L. rhamnosus*, *L. paracasei* et *B. longum*). Le traitement a été administré une fois par jour pendant 6 semaines, et les symptômes autistiques ont été évalués à l'aide de la liste de vérification ATEC. Les résultats montrent qu'après la supplémentation en probiotiques, les scores totaux de l'ATEC ont significativement diminué. Plus précisément, les scores dans quatre domaines de l'ATEC ont également montré une diminution : langage, communication, cognition et santé.

En (2020), Sontacchi et al. Ont évalué l'utilisation des probiotiques chez les enfants autistes. Soixante-trois enfants âgés de 18 à 72 mois ont été sélectionnés et ont reçu un mélange de probiotiques VivoniXX : deux sachets par jour pendant le premier mois et un sachet par jour pendant les cinq mois suivants. Les résultats après 6 mois montrent une amélioration du niveau de sévérité des symptômes du TSA.

Lingling et al. (2022) ont étudié l'efficacité des probiotiques sur les symptômes des enfants atteints de TSA. Cent soixante enfants atteints de TSA, âgés de 3 à 12 ans, ont été divisés en deux groupes : un groupe témoin recevant un placebo et un groupe expérimental recevant un probiotique. Ils ont été traités avec une poudre lyophilisée contenant des *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus thermophilus*, avec une dose de 100 milliards d'unités de colonies administrée deux fois par jour pendant 3 mois, suivie d'une période de sevrage de 3 mois et d'une période de suivi de 6 mois. Les résultats montrent que les probiotiques ont un potentiel thérapeutique important, réduisant la gravité des TSA et protégeant la barrière intestinale contre les maladies intestinales.

De plus, les probiotiques jouent un rôle dans la régulation des changements au niveau des cellules immunitaires, des cytokines et des comportements émotionnels chez les patients atteints de TSA (**Zhang et al., 2022**).

L'étude de **Meguid et al., (2022)** a examiné l'effet des probiotiques comme thérapie complémentaire chez des enfants autistes âgés de 2 à 5 ans. Les enfants ont consommé un complément alimentaire contenant des souches de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* pendant 3 mois. Les résultats ont montré une augmentation des colonies de ces probiotiques dans les selles, associée à une réduction de l'anxiété et à une amélioration du sommeil. De plus, la gravité des symptômes du TSA, évaluée par l'échelle clinique de l'autisme (CARS) et l'entretien de diagnostic de l'autisme révisé (ADI-R), a diminué chez les enfants traités.

V.2. Rôle des prébiotiques dans le traitement des enfants atteints de TSA d'après quelques travaux de recherches

Mécanisme d'action des prébiotiques :

En général, l'intestin humain ne possède pas les enzymes nécessaires pour hydrolyser les liaisons polymères des prébiotiques. Ces derniers restent donc dans le tube digestif et résistent à la digestion dans l'intestin grêle. Le corps humain transporte ensuite ces prébiotiques intacts jusqu'au gros intestin, où ils sont dégradés et transformés de manière sélective par le microbiote intestinal pour produire des métabolites secondaires spécifiques qui sont ensuite absorbés dans l'épithélium intestinal ou sécrétés par le phylum. Il est transporté par les veines jusqu'au gros intestin, au foie, où il exerce ses effets bénéfiques. Il favorise les processus physiologiques de l'hôte, par exemple la régulation de l'immunité et de la résistance aux agents pathogènes, l'amélioration de la fonction de

barrière intestinale, l'augmentation de l'absorption des minéraux et la réduction des taux de lipides sanguins. Les prébiotiques sont des antioxydants qui ont des effets bénéfiques sur la santé intestinale et générale du corps. L'avantage particulièrement intéressant des prébiotiques est qu'ils favorisent la croissance des micro-organismes ciblés. L'ingestion de certains prébiotiques (par exemple, l'inuline, les FOS, les GOS) peut favoriser la croissance d'une flore bénéfique qui entre en compétition avec d'autres espèces en protégeant ou en améliorant la production de produits de fermentation bénéfiques. (Huang et al, 2022)

Qing et al. (2019) ont mené une étude systématique sur l'utilisation des prébiotiques dans le trouble du spectre de l'autisme (TSA) chez les enfants. Leur revue incluait des études rétrospectives ou prospectives sur des patients cliniquement diagnostiqués avec le TSA, ainsi que des études sur le traitement prébiotique et/ou probiotique. Peu d'études randomisées et contrôlées ont été identifiées concernant l'efficacité des prébiotiques ou probiotiques chez les enfants atteints de TSA. Le prébiotique B-GOS n'a pas montré d'effet significatif sur le système digestif, bien qu'il ait été associé à une augmentation de certains symptômes gastro-intestinaux et à des améliorations de l'irritabilité et des stéréotypes. Bien que des recherches indiquent que l'ajout de prébiotiques et de probiotiques pourrait améliorer les comportements chez les enfants avec TSA, la littérature manque de preuves soutenant leur rôle dans l'amélioration des symptômes gastro-intestinaux ou comportementaux de manière significative. Malgré deux études open-label ne montrant aucune différence notable dans les symptômes digestifs ou comportementaux, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'efficacité clinique de ces suppléments dans la gestion des symptômes chez les enfants atteints de TSA.

Grimaldi et al. (2018) ont étudié l'impact d'une administration prébiotique pendant 6 semaines avec le galactooligosaccharide Bimuno (B-GOS) chez 30 enfants autistes. Leurs résultats ont montré des effets bénéfiques potentiels : une amélioration du comportement social et des changements notables dans les profils métaboliques fécaux et urinaires.

En 2019, Inoue et al. Ont étudié les effets de la supplémentation en prébiotique PHGG sur les symptômes de constipation, d'hypersensibilité aux comportements et de dysbiose chez les enfants atteints de TSA. Treize enfants autistes âgés de 4 à 9 ans ont reçu un supplément de PHGG (gomme guar partiellement hydrolysée contenant de la β -endoglucanase produite par la souche *Aspergillus niger*), à raison de 6 g par jour, sans modification alimentaire. Le supplément était administré en le dissolvant dans une boisson pendant 2 mois, pendant lesquels des échantillons de selles et de sérum supplémentaires ont été collectés. Les échantillons de sang ont été centrifugés à 1400°C pendant 10 minutes, et les symptômes comportementaux ont été évalués à l'aide de la liste de contrôle ABC-J. Les résultats après la supplémentation en PHGG ont montré que tous les enfants ont eu une augmentation des selles (deux à quatre fois par semaine), une amélioration de la sensibilité au comportement et une réduction des symptômes de dysbiose intestinale, particulièrement au niveau sérique. Cela suggère une amélioration des niveaux de cytokines inflammatoires.

Les études de **Raghavan et al. En 2023** avaient pour but d'évaluer le microbiote intestinal des patients atteints de TSA après la consommation de Nichi glucane. Dix-huit participants atteints de TSA, âgés de 3 à 18 ans, ont été inclus dans l'étude. Six participants ont été traités conventionnellement avec 500 mg de L-carnosine par jour, tandis que douze ont reçu une supplémentation avec le complément alimentaire Nichi glucane, à raison de 0,5 g par sachet, administré avec un repas deux fois par jour pendant 90 jours. Des échantillons de selles ont été collectés après la période d'intervention, et l'ADN microbien total a été extrait à l'aide d'un kit QIADNA pour chaque échantillon. Les résultats ont montré des améliorations comportementales, une amélioration de la qualité du sommeil, et des réductions significatives des scores CARS chez 8 des 12 participants du groupe sous Nichi glucane.

Silvia et al. (2023) ont étudié l'impact des fibres alimentaires sur les enfants sains et ceux atteints de troubles gastro-intestinaux, y compris les enfants autistes. Ils ont constaté que les effets bénéfiques des fibres alimentaires dépendent de leurs caractéristiques physiques et chimiques ainsi que de leur capacité de fermentation. Pour les enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA), il est essentiel de consommer une variété de fibres provenant de fruits, de légumes, de graines, de noix et de riz afin de profiter des bienfaits et des synergies de différentes fibres alimentaires.

V3 .Rôle des symbiotiques dans le traitement des enfants atteints TSA d'après quelques travaux de recherches

Les études de **Sanctuary et al. (2019)** ont examiné l'efficacité d'un traitement symbiotique (combinaison de probiotiques et de prébiotiques) chez les enfants atteints de TSA présentant une dysbiose microbienne. Les probiotiques utilisés étaient du *Bifidobacterium infantis*, mélangés avec un produit de colostrum bovin (ECP) comme source d'oligosaccharides prébiotiques. Ce traitement a été administré à 11 enfants âgés de 2 à 12 ans pendant 12 semaines : 5 semaines de supplémentation en pro/prébiotiques, suivies de 2 semaines de sevrage, puis de 5 semaines de supplémentation en prébiotiques uniquement. Les résultats ont suggéré que le traitement était bien toléré, avec une réduction des effets secondaires et de certains symptômes gastro-intestinaux chez les enfants autistes, ainsi qu'une diminution des symptômes de l'autisme.

Wang et al. (2020) ont évalué l'efficacité d'un traitement symbiotique (probiotique et prébiotique) chez les enfants atteints de TSA. L'étude a inclus 26 enfants répartis en deux groupes : 16 enfants ont reçu un mélange symbiotique comprenant quatre souches probiotiques et du fructooligosaccharide (FOS), tandis que 10 enfants ont reçu un placebo. Les résultats ont révélé une diminution significative des scores ATEC globaux, indiquant une amélioration des symptômes de l'autisme, notamment dans les domaines de la parole, du langage et de la communication. De plus, une réduction des symptômes gastro-intestinaux.

Duque et al. (2021) ont étudié les effets des symbiotiques (probiotiques + prébiotiques) pour moduler le microbiote intestinal et améliorer les symptômes associés aux TSA. Les probiotiques : *Lactobacillus reuteri* et *Bifidobacterium longum* ont été mélangés et combinés avec des galactooligosaccharide prébiotiques dans des conditions gastro-intestinales simulées (*L. reuteri* + *B. longum* + GOS). Le traitement a été administré par voie orale. En conséquence, le traitement symbiotique a entraîné une modulation positive des activités microbiennes et métaboliques intestinales chez les enfants atteints de TSA. Les probiotiques ont augmenté l'abondance relative des bactéries lactiques, tandis que les prébiotiques ont augmenté l'abondance relative des bifidobactéries et diminué celle des *Clostridium*. Le traitement symbiotique a modifié les voies métaboliques du microbiote en augmentant les acides gras à chaîne courte et en diminuant les composés aminés, tout en atténuant les symptômes de l'autisme.

Phan et al. (2024) ont étudié le rôle des prébiotiques, probiotiques et symbiotiques dans l'amélioration des symptômes liés aux TSA. L'étude a inclus 170 enfants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) parmi 296 participants, comparés à 123 témoins neurotypiques. L'analyse a révélé des différences significatives dans la composition microbienne intestinale entre les deux groupes, avec des variations associées aux régimes sans gluten et sans produits laitiers. Les enfants atteints de TSA présentaient initialement une moindre diversité microbienne et des proportions différentes de micro-organismes bénéfiques et pathogènes par rapport aux témoins. Après 3 mois de supplémentation symbiotique, la diversité taxonomique du microbiome intestinal des enfants TSA a augmenté et la composition ainsi que le potentiel des voies métaboliques ont été modifiés. Les symptômes liés aux TSA ont montré une amélioration significative, incluant une réduction des symptômes gastro-intestinaux et des améliorations globales du langage, de la compréhension, de la perception, de la pensée et de la parole.

Conclusion

La compréhension des mécanismes des TSA est importante pour développer des traitements efficaces, d'autant plus que le diagnostic précoce des TSA reste complexe en l'absence de biomarqueurs fiables. L'axe microbiote-intestin-cerveau et l'intégrité du microbiote sont des facteurs importants à étudier, notamment en relation avec les déficiences GL et les déficits comportementaux observés chez les patients atteints de TSA. La relation causale entre la dysbiose du microbiote intestinal et les symptômes comportementaux des TSA ouvre de nouvelles pistes pour trouver des solutions pour traiter cette maladie. Après analyse des travaux, il s'est avéré que l'utilisation de prébiotiques et de probiotiques présente plusieurs avantages pour les enfants autistes. Leur rôle dans la fonction neurologique grâce à une réponse efficace au comportement autistique et à la restauration du tractus gastro-intestinal en augmentant les bactéries bénéfiques.

Références bibliographiques

A

- Allen kuslovic. Microbiote humaine (Nd), (np) cambrigde Stamford books
- Ameni Askni, AZ. Zarooch, Moujhed, Hajer Debbabi. 2020. *Prébiotics in poutry nutrition; imortance and effects on grouth performance and gut health*. *Revue agriculture* 11, 28 à 40
- Asperger, H. (1991). Autistische Psychopathen" im Kindesalter. Translated by U. Frith (1991) In U. Frith (Ed.) Autism and Asperger Syndrome.
- Aussilloux 1, C., Yianni-Coudurier 2, C., Noyer, M., & Baghdadli 3, A. (2006). Éventail des pratiques actuelles de soins, d'éducation, de pédagogie et d'accompagnement chez les jeunes enfants autistes. *Contraste*, (2), 341-364.
- Alper, M. (2023). Kids across the spectrums: Growing up autistic in the digital age. MIT Press.
- Amihaesei, I. C., & Stefanachi, E. (2013). *Autism, an overwhelming condition: history, etiopathogenesis, types, diagnosis, therapy and prognosis*. *The Medical-Surgical Journal*, 117(3), 654-661.

B

- Badis, A., Laouabdia - Sellami, N., Guetarmi, D., *et al.* Caractérisation phénotypique des bactéries lactiques isolées à partir de lait cru de chèvre de deux populations caprines lactiques " Arabia et kabyle". *Sciences & Technologie.C, Biotechnologies*, 2005, p. 30-37.
- Baghdadli 1, A. (2006). Troubles autistiques : du repérage des signes d'alerte à la prise en charge. *Contraste*, (2), 23-51.
- Brandao, T.L.S, Silva.J.C. L, Campos.S.E.D. and francel, J.O (2022). Suplémentacto de prebioticos et probioticos en criancas autistas ; revisao integrativa research society and development
- Barthélémy, C., & Bonnet-Brilhault, F. (Eds.). (2012). L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte. Medecine sciences publications.
- Brignell, A., Marraffa, C., Williams, K., & May, T. (2022). Memantine for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).
- Bandyopadhyay, B., & Mandal, N. C. (2014). Probiotics, prebiotics and synbiotics-in health improvement by modulating gut microbiota: the concept revisited. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 3(3), 410-420

D

- Dortu, C., & Thonart, P. (2009). Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 13
- Dawson. G and Bernier, R, (2013), A quarter century of progress the early delection and treatment of autism spectrum disorder developpement and psychopathology p 1455 à 1472

- Davini-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S., J., & Ghasemi, Y. 2019. Probiotics definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8 (3),92
- Duque.A. L.R.F, Demarqui. F.M, Santoni.M .M, Zanelli.C.F. F, Adorno.M.A. T, Milenkovic. D and Sivieri.K. (2021). Effect of probiotic, prebiotic and symbiotic on the gut microbiota of autistic children using an in vitro gut microbiome model. *Food Research international* p 149 à 110657.
- Danien Malbos. 2021. Le microbiote intestinale, une question d'équilibre, conseiller les prébiotiques et les probiotiques à l'officine
- Delanaye, P., Souvignet, M., Dubourg, L., Thibaudin, L., Maillard, N., Krzesinski, J. M., ... & Mariat, C. (2014). Le dosage de l'inuline : mise au point. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 69, No. 3). John Libbey Eurotext, Montrouge, France

E

- E.E.T. Ynczs3yms, M. J, santos, M. Ccsta, Allanes et A. Ganez. Zovagilia. 2013.History synthesis, porperts, application and regulatory issuer of prebiotic oligosaccharides, research signpost 37/661, fort p.o Trivandrum 695023 Kerala, india

G

- Grossi, E., Melli, S., Dunca, D., & Terruzzi, V. (2016). Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE open medical case reports*, 4, 2050313X16666231.
- Gasbarrini.G, Bonvicini.F, Gramenzi.A.(2016). Probiotic history, p 116 à119.
- GAVINI, Françoise, POURCHER, A. M., BAHAKA, D., *et al.* Le genre *Bifidobacterium*. Classification, identification, aspects critiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1990, vol. 20, p. 53-62.
- Grimaldi, R., Gibson, G. R., Vulevic, J., Giallourou, N., Castro-Mejía, J. L., Hansen, L. H., ... & Costabile, A. (2018). A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*, 6, 1-13.
- Gillberg C, C. (1990). Autism and pervasive developmental disorders. *Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*

H

- Hutkins, R. W, Krumbeck, J. A, Bindels, L. B, Cani, P. D, Fahey Jr, G, Goh, Y. J...& Sanders, M.E. (2016). Prebiotics: why definition matter. *Current opinion in biotechnology*, 37,1-7.
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S55.

I

- Inturri. R, Stivola. A, Sinotra. F, Morvone. R and Blandino. G. (2014). Scanning electron microscopy observation of adhesion properties of *Bifidobacterium longum* W1 and chromatographic analysis of its escopolysaccharide Food and Nutrition Sciences 5 à 1787.
- Inoue, R., Sakaue, Y., Kawada, Y., Tamaki, R., Yasukawa, Z., Ozeki, M., ... & Naito, Y. (2019). Dietary supplementation with partially hydrolyzed guar gum helps improve constipation and gut dysbiosis symptoms and behavioral irritability in children with autism spectrum disorder. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 64(3), 217-223.

J

- Julie, M. L. Existe-t-il un lien entre l'autisme et la flore intestinale ?

K

- Keil, K.P et Lein, P.J (2016). DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders., *environmental epigenetics*
- Kaur, A. P., Bhardwaj, S., Dhanjal, D. S., Nepovimova, E., Cruz-Martins, N., Kuča, K., ... & Kumar, D. (2021). Plant prebiotics and their role in the amelioration of diseases. *Biomolecules*, 11(3), 440
- Kankainen .M, Poulin. L, Tunkkynen. S, Von ossowski, L, Reunanen, J. P and de vos. W. M .2009. Comorbid genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a hamou-mucus binding protein. *Proceedings of The National Academy of sciences* 106, 17193, 1798.
- Kanner, L., & Eisenberg, L. (1957). Early infantile autism, 1943-1955. *Psychiatric research reports*, (7), 55-65.
- Klevzon, A., Gross, R., & Reichenberg, A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161(4), 326-333.

L

- Larsen A., Vagensen G. et Josephsen J. (1993). Antimicrobial activity of lactic acid bacteria isolated from sour doughs: purification and characterization of bavaricin A, a bacteriocine produced by *Lactobacillus bavaricus* MI401. *J. Appl. Bacteriol.* 75: 113-122.
- 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, doubleblind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2019 ;11(4) :820.
- Lockyer, S., & Stanner, S. (2019). Prebiotics—an added benefit of some fibre types. *Nutrition Bulletin*, 44(1), 74-91.
- Latif, A., Shehzad, A., Niazi, S., Zahid, A., Ashraf, W., Iqbal, M. W., ... & Korma, S. A. (2023). Probiotics: Mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Frontiers in microbiology*, 14, 1216674.

Références bibliographiques

- Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., ... & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature reviews Disease primers*, 6(1), 1-23.
- Lenoir, P., Malvy, J., & Bodier-Rethore, C. (2007). L'autisme et les troubles du développement psychologique. (DEPRECIATED).
- Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., & Hagerman, R. J. (2017). The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 244313.

M

- Megur, A., Daliri, E. B. M., Baltriukienė, D., & Burokas, A. (2022). Prebiotics as a tool for the prevention and treatment of obesity and diabetes: classification and ability to modulate the gut microbiota. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 6097.
- Mehra, A., Arora, G., Sahni, G., Kaur, M., Singh, H., Singh, B., & Kaur, S. (2023). Gut microbiota and autism spectrum disorder: From pathogenesis to potential therapeutic perspectives. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 13(2), 135-149.
- Manigandan, T., Mangaiyarkarasi, S. P., Hemalatha, R., Hemalatha, V. T., & Murali, N. P. (2012). Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 5(2), 295.
- Maudsley, H. (1867). Insanity of early life. In H. Maudsley (Ed.), *The physiology and pathology of the mind*. New York: Appleton 259-386.
- Meguid, N. A., Mawgoud, Y. I. A., Bjørklund, G., Mehanne, N. S., Anwar, M., Effat, B. A. E. K., ... & Elrahman, M. M. A. (2022). Molecular characterization of probiotics and their influence on children with autism spectrum disorder. *Molecular Neurobiology*, 59(11), 6896-6902.

N

- Ng, Q. X., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., Soh, A. Y. S., & Yeo, W. S. (2019). A systematic review of the role of prebiotics and probiotics in autism spectrum disorders. *Medicina*, 55(5), 129.

O

- Ozen, M., & Dinleyici, E. C. (2019). The history of probiotics: the untold story. *Beneficial microbes*, 6(2), 159-165.

P

- Partrick.T. (2001). Les bactéries lactiques, ces êtres vivants apparus il y a plus de 3 milliards d'années JNRA, EDP science, p1 à 11
- Phan, J., Calvo, D. C., Nair, D., Jain, S., Montagne, T., Dietsche, S., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2024). Precision synbiotics increase gut microbiome diversity and improve gastrointestinal symptoms in a pilot open-label study for autism spectrum disorder. *Msystems*, p24
- Pilet M.F., Mgras C. et Federighi M. (1998). Les bactéries lactiques. In : Manuel de bactériologie alimentaire, Sutra L, Federighi M. et Jouve J. L. Polytechnica. Ch. 9, pp. 235240.

- Pournami, F., Ahmad, G. S., Kalawadia, N. R., Kanithi, R., Hazra, S., Hemrajani, S. K., ... & Rahul, P. (2022). Clinical uses of fructooligosaccharides for gastrointestinal health in the pediatric population. *Indian Journal of Child Health*, 9(12), 214-220.

R

- Ravache, F. (2015). Role du microbiote intestinal dans les pathologies hépatiques : une révolution pour la prise en charge des patients
- Raghavan, K., Dedeepiya, V. D., Yamamoto, N., Ikewaki, N., Sonoda, T., Iwasaki, M., & Abraham, S. J. (2023). Benefits of gut microbiota reconstitution by beta 1, 3-1, 6 glucans in subjects with autism spectrum disorder and other neurodegenerative diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*, 94(s1), S241-S252
- Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P., & Le Couteur, A. (1994). Autism and known medical conditions: myth and substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35(2), 311-322.
- Rutter, M. (1983). Autistic children: Infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry*. Autism in Adolescents and Adults.

S

- Saoud, M. Z., Rhatous, M., Mire, S. E., Lyagoubi, M., & Aoufi, S. (2020). *Saccharomyces cerevisiae*, is a yeast cell more and more involved in urinary tract infections: about 3 cases. *The Pan African Medical Journal*, 35, 63-63.
- Skott, E., Yang, L. L., S. tiernborg, M., Soderstrom, A., Ruegg, J., Schalling, M., and Lavebratt, C. (2020). Effects of a symbiotic on symptoms, and daily functioning in attention deficit hyperactivity disorder, A double blind randomized controlled trial. *Brain behavior, and immunity*, p 89 à 919.
- Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., & Sanders, M. E. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701
- Sang, W., Zhang, M., Teng, L., Wang, Y., and Zhu, L. (2022). Prebiotics and probiotics for autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis et controlled trials. *Journal of Medical Microbiology* p 71 à 1510
- Sanctuary, M. R., Kain, J. N., Chen, S. Y., Kalanetra, K., Lemay, D. G., Rose, D. R. and Angkustsiri, K. 2019. Pilot study of probiotic / colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *Plos one*, p 14 à 64
- Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional neuroscience*, 21(9), 676-681.

- Santocchi E, Guiducci L, Prosperi 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 Psychiatry*. 2020 ;11 : 550593.
- Sivamaruthi, B. S., Suganthi, N., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The role of microbiome, dietary supplements, and probiotics in autism spectrum disorder. *International journal of environmental research and public health*, 17(8), 2647

T

- Tailliez, P. (2004). Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*, 6(1), 35-41.
- Thapar, A, Cooper, M, Eyre, O; et Langley, K;(2013). Practitioner review: wath have we learnt about the causes of ADHD., *Journal of child psychology and psychiatry*, 54 P 3 à 16.
- TharawaSdeephimuk, W., Chaiyasut, C., Sirilun, S., & Sittiprapaporn, P. (2019). Preliminary study of probiotics and kynurenine pathway in autism spectrum disorder. *Proceedings of the 16th International Conference on Electrical Engineering/ Electronics, Computer, Telecommunications and Information Technology, ECTI-CON 2019*.
- Tonkaz, G. Y., Önal, B. S., & Çakır, E. (2024). The relationship between Autism Spectrum Disorder, Gut-Brain axis and Gut Microbiota. *Cerasus Journal of Medicine*, 1(1), 1-11.

W

- Wang, S., Xiao, Y., Tian, F., Zhao, J., Zhang, H., Zhai, Q., & Chen, W. (2020). Rational use of prebiotics for gut microbiota alterations: Specific bacterial phylotypes and related mechanisms. *Journal of Functional Foods*, 66, 103838.
- Wing, L. (1997). The autistic spectrum. *The Lancet*, 350(9093), 1761-1766.
- West, R., Roberts, E., Sichel, L. S., & Sichel, J. (2013). Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpro® probiotic and immunomodulator formulation. *J. Prob. Health*, 1(1), 1-6.
- Woolfenden, S. U. E., Sarkozy, V., Ridley, G., Coory, M., & Williams, K. (2012). A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder–epilepsy and mortality. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(4), 306-312.

Y

- Y. Sanaa. Yasmin G, S. Nayra S, El G. Waled M, M. Howaida S, El S. Khaled Saad, El F. El Asheer, O M. (2017). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open -label, p 2 à 6.

Références bibliographiques

You, S., Ma, Y., Yan, B., Pei, W., Wu, Q., Ding, C., & Huang, C. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1000517.

Yu, Y., Lin, S., Chen, Z., Qin, B., He, Z., Cheng, M., ... & Sun, J. (2023). Bacteria-driven bio-therapy: from fundamental studies to clinical trials. *Nano Today*, 48, 101731.

Z

- Zhang, L., Xu, Y., Li, H., Li, B., Duan, G., & Zhu, C. (2022). The role of probiotics in children with autism spectrum disorders: A study protocol for a randomised controlled trial. *PLoS One*, 17(2), e0263109.

الملخص

اضطراب طيف التوحد (ASD) هو اضطراب في النمو العصبي يتميز بعجز في التفاعل الاجتماعي والتواصل، والسلوكيات المتكررة والاهتمامات المحدودة، فضلاً عن تشوهات في الإدراك الحسي.

يعاني بعض الأشخاص المصابين باضطراب طيف التوحد من اضطرابات في الجهاز الهضمي، وخلل في الكائنات الحية الدقيقة المعوية، وتغيرات في كمية المستقبلات التي تنتجها هذه الكائنات الحية الدقيقة. ويدعم هذا العمل وجود محور الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء، حيث يمكن للميكروبات الحيوية التواصل مع الدماغ عبرها المراحل الطرفية مثل العصب الممهم أو الجهاز الهضمي أو حتى الجهاز المناعي.

إن التأثير المحتمل لصحة الأمعاء على الصحة البدنية والعقلية بشكل عام، وخاصة فيما يتعلق بوظيفة الدماغ، يزيد من إمكانات البروبيوتيك، والبروبيوتيك، والسيمبيوتيك في علاج مرض التوحد.

هناك اهتمام متزايد بفوائدها الصحية، ولتحقيق هذه الغاية، تم إجراء العديد من الدراسات لاختبار آثار مكملات البروبيوتيك والبروبيوتيك، وكذلك سينبيوتيك (مجموعات من البروبيوتيك والبروبيوتيك).

تظهر نتائج هذه الدراسة أن استخدام البكتيريا بروبيوتيك مثل *Bifidobacterium longum* و *Bifidobacterium Infantis* و *Lactobacillus rhamnosus* و *Lactobacillus acidophilus* و *Streptococcus thermophilus* لعلاج التغيرات في الميكروبيوم، مما يدل على أن الإدارة يمكن أن تكون أداة علاجية مبتكرة لاستعادة الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء. وربما تحسين الأعراض السلوكية المرتبطة ببعض الأطفال المصابين باضطراب طيف التوحد.

بالإضافة إلى ذلك، أدى النهج الغذائي المشترك للبروبيوتيك إلى تغييرات كبيرة في تكوين واستقلاب الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء. قد تكون التدخلات المتعددة قبل الحيوية أكثر أهمية لتحسين أعراض التوحد وعلاج الأعراض الفسيولوجية.

بالإضافة إلى ذلك، فإن الجمع بين البروبيوتيك والبروبيوتيك، والذي يسمى "التكافلية"، فعال جدًا في تقليل شدة أعراض التوحد.

الكلمات المفتاحية : سامبيوتيك , بروبيوتيك , بروبيوتيك , طيف التوحد

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by deficits in social interaction and communication, repetitive behaviors and limited interests, as well as abnormalities in sensory perception. Some people with ASD suffer from gastrointestinal disorders, dysbiosis of the intestinal microbiote and changes in the number of metabolites produced by this microbiote work supports the existence of a microbiota-intestine-brain axis, where the microbiota can communicate with the brain via peripheral relays such as the vagus nerve, the gastrointestinal tract or even the immune system. The potential impact of gut health on overall physical and mental health, particularly as it relates to brain function, raises the potential of prebiotics, probiotics, and synbiotics in the treatment of autism.

There is growing interest in their health benefits, to this end, several studies have been conducted to test the effects of probiotic supplements and prebiotics, as well as synbiotics (combinations of probiotics and prebiotics).

The results of this study show that the use of probiotic bacteria such as *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* and *Streptococcus thermophilus* to treat changes in the microbiome, demonstrating that the administration could be an innovative therapeutic tool to restore the gut microbiota and potentially improve behavioral symptoms associated with some children with ASD.

Additionally, prebiotics combined nutritional approach resulted in significant changes in the composition and metabolism of the gut microbiota. Multiple prebiotic interventions might be more relevant to improve autistic symptoms and treat physiological ones.

In addition, the combination between probiotics and prébiotics, which is called "synbiotic", is very effective in reducing the severity of autism symptoms

Keywords : Synbiotics, probiotics, prébiotics, ASD

Résumé

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des déficits interaction social et décommunication, des comportements répétitifs et des intérêts limités, ainsi que des anomalies de la perception sensorielle.

Certaines personnes atteintes de TSA souffrent de troubles gastro-intestinaux, une dysbiose du microbiote intestinal et de modifications de la quantité de métabolites produits par ce microbiote des travaux conforte l'existence d'un axe microbiote-intestin-cerveau, où le microbiote peut communiquer avec le cerveau via des relais périphériques comme le nerf vague, le tractus gastro- intestinal ou encore le système immunitaire.

L'impact potentiel de la santé intestinale sur la santé physique et mentale en général, en particulier en ce qui concerne la fonction cérébrale, soulève le potentiel des prébiotiques, des probiotiques et des symbiotiques dans le traitement de l'autisme.

Leurs bienfaits pour la santé suscitent un intérêt croissant, à cette fin, plusieurs études ont été menées pour tester les effets des suppléments probiotiques et prébiotiques, ainsi que des symbiotiques (combinaisons de probiotiques et prébiotiques).

Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de bactéries probiotiques telles que *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus thermophilus* pour traiter les modifications du microbiome, démontrant que l'administration pourrait être un outil thérapeutique innovant pour restaurer le microbiote intestinal et potentiellement améliorer les symptômes comportementaux associés à certains enfants de TSA.

De plus, les prébiotiques Une approche nutritionnelle combinée a entraîné des changements significatifs dans la composition et le métabolisme du microbiote intestinal. Des interventions multiples de prébiotique pourraient être plus pertinentes pour améliorer les symptômes autistiques et traiter les physiologiques.

De plus, la combinaison entre les probiotiques et prébiotiques, qui est appelée « symbiotique », est très efficace pour réduire la gravité des symptômes de l'autisme.

Les mots clés : Symbiotiques, probiotiques, prébiotiques, TSA

