

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifiques

Université M'HAMED BOUGARA BOUMERDES



Faculté des sciences

Département de biologie

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme master 2

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème

**Recherche des Champignons dans le sang des
individus atteints de l'autisme et de la schizophrénie.**

Présenté et réalisé par :

Lamri Amira

Achouri Hanane

Soutenu devant :

- | | | |
|-------------------------|------------------------|------------------|
| • Président : | Bellot Yacine | MCB/ UMBB |
| • Promotrice : | Harouz Habiba. | MCB /UMBB |
| • Examinatrice : | Guettaf Hassiba | MCB/UMBB |

Année universitaire 2019-2020

Dédicace :

Je dédie ce modeste travail à ...

A la femme de ma vie et l'exemple éternel ; mon soutien moral et source de joie et bonheur ; celui qui s'est toujours sacrifier pour me voir réussir ; à toi Ma Mère « ARKAB MALIKA »

A la lumière de mes jours ; la source de mes efforts ; la flamme de mon cœur ; ma vie et mon bonheur ; Mon Père « LAMRI OMAR »

Aux personnes dont j'ai bien aimer leurs présence dans ce jour à :

Mes chère frères : Ali et said.

Mes chère sœur : Nabila et Meriem.

Mes chères grand père et ma chère grand-mère « allah yerhemhoum » :

« Lamri Ali » ; « Bouzerzour Ouardia » et « Arkab Iwanes » .

Ma chère grand-mère que dieu la protège et prolonge sa vie « Arkab Houria » .

A mes oncles : Mohemed ; Rabah ; karim ; Mouloud et Seddam

A mes tantes : Zina et Hanane.

Un remerciemet particulier pour mon binôme « Achouri Hanane » qui a partagé ce travail avec moi .



Dédicace :

A la femme de ma vie et l'exemple éternel ; mon soutien moral et source de joie et bonheur, celui qui s'est toujours sacrifier pour me voir réussir, à toi ma Mère « ACHOURI BAYA » .

A la lumière de mes jours ; la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Mon Père « ACHOURI HOUCINE ».

Aux personnes dont j'ai bien aimé leurs présences dans ce jour à :

Mon cher frère : Abed Rezek.

Mes chères sœurs : Dalila et Ghania.

Mon chères grand père « ACHOURI AHMED » et ma chère grand-mère « BOUKHETAIA FATIMA » Allah yerhemhom .

Mon chère grand père « ACHOURI SAID » et ma chère grand-mère « OUAAMARA FATMA » que dieu prolonge ses vie.

A mon oncle « KARIM ».

A ma tante « Dahbia ».

Un grand remerciement particulier pour mon binôme « LAMRI AMIRA » qui a partagé ce travail avec moi.



Achouri Hanane

Remerciements :

Merci Allah de nous avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et la volonté et la patience de mener à terme le présent travail.

Nous tenons à remercier notre promotrice, Madame HAROUZ HABIBA pour son soutien, sa disponibilité, ainsi que ses précieux conseils.

Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères aux membres du jury Mme Guettaf (examinatrice) et Mr Belout Yacine (président) : qui ont accepté d'examiner ce travail

Notre vif remerciement s'adresse également à nos enseignants et nos parents, pour leur présence chaleureuse et leur encouragement.

Enfin ; nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce travail ; et à toute la promotion de master biochimie appliquée.

Liste des figures:

Les figures de Chapitre I : synthèse bibliographique

Figure 1 : Le microbiote de tractus digestif.....	29
Figure 2 : Représentation des 4 phylums du microbiote intestinale	30
Figure 3 : fonction de microbiote intestinale.....	38
Figure 4 : fonction de microbiote intestinale.....	39

Les figures de Chapitre II :

Figure 1 : principe de la méthode de Maldi-tof	48
Figure 2 : observation des éléments fongiques du cycle de vie des champignons filamenteux dans la SDB à partir du sang d'enfant autistes et de leurs mères.....	51
Figure 3 : Processus de restauration de la paroi et de conversion en phase mycélinne G 100 X	52
Figure 4 : Formation des hyphes à partir des locus	52
Figure 5 : Germination des conidies et formation des hyphes	53
Figure 6 : Organe fructifère de type Cleistothécie	53
Figure 7 : Croissance des colonies d' <i>Aspergillus fumigatus</i> avec des colonidiphores typiques G200X	54
Figure 8 : Morphologie de l'ultrastructure de la population microbienne en développement lors de la culture du sang d'un enfant avec TSA	55

Liste des tableaux :

Tableaux de chapitre I :

Tableau 1 : classification des espèces du microbiote intestinal.....33

Tableau 2 : composition de microbiote selon l'alimentation de nouveau-né.....36

Tableaux de chapitre II :

Tableau 1 : Isolation of bacterial and fungal cultures from blood and urine of children with autism spectrum disorders..... 45

Liste des abréviations :

TED : trouble envahissant de développement.

CIM 10 : classification international des maladies.

DMS : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

TSA : trouble de spectre autistique.

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

MICI: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

OMS : Organisation mondiale de la santé

AC : Anti Corps.

IgA : Immunoglobulines A

IgG : Immunoglobulines G

IMC : index de masse corporelle (BMI= Bodys mass index)

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Sommaire

Introduction 1

Chapitre I : synthèse bibliographique

I/ Les maladies psychiatriques2

A. L'autisme2

1. Définition2

2. Aperçu historique3

3. Classifications actuelles.....3

a/ Selon CIM104

b/ Selon DSM-5.....4

c/ Selon CFTMEA4

4. Sémiologie de l'autisme 4

a/ Les interactions sociales 5

b/Comportement verbal et non verbal6

c/ Les comportements stéréotypés et intérêt restreints7

5. Epidémiologie et facteurs de risque de TSA8

a/ Sexe ratio.....8

b/ Age parental8

c/ Antécédents Périnataux8

d/ Antécédent familial9

f/ Facteur de risque hypothétiques 9

6. Les formes cliniques 9

a/ Autisme infantile10

b/ Autisme atypique10

c/ Syndrome de Rett10

d/ Syndrome d'Asperger10

7. Les niveau de sévérités d'autisme10

8. Diagnostique de l'autisme	12
9. Etiologie de l'autisme	12
B. Schizophrénie	
1. Histoire de la schizophrénie.....	13
2. Contexte épidémiologique	14
3. Sémiologie psychiatrique	15
A/ Les symptômes positifs	15
1. Idées délirantes	16
2. Hallucination	16
B/ Syndrome négatif	17
C/ Syndrome de désorganisation.....	18
4. Les formes de la schizophrénie	19
A. Selon la symptomatologie	20
B. Selon le mode d'entrée	20
C. Selon l'âge de début	20
5. Le pronostic et l'évolution	22
6. Etiopathogénie de la schizophrénie	22
A. Facteurs génétiques	23
B. Hypothèses neurobiologiques	24
C. Facteurs environnementaux	24
D. Hypothèses neuro-développementale	24
II/ Les maladies psychiatriques et le système immunitaire	26
III/ Les maladies psychiatriques et le microbiote	27
A/ Le microbiote de corps humain	27
1. Définition	27
2. Composition du microbiote intestinal	28
A/ Description générale	28
B/ Description des principaux phylums	30
a/ Phylum Firmicutes	30
b/ Phylum des bacteroidetes	31
c/ Phylum Actinobacteria	32
d/ Phylum des proteobacteria.....	33

3. Origine et développement du microbiote intestinal	33
A / Origine de microbiote intestinal	33
B/ Facteurs influençant la composition du microbiote	34
1. Facteurs propre à l'individu	34
2. Mode d'accouchement	34
3. L'alimentation	35
4. L'environnement	36
5. Exposition aux antibiotiques	37
4. Les fonctions du microbiote intestinal	38
IV/ Maladies psychiatriques ; dysbiose et infection	40
a/ Cas de l'autisme	41
b/ Cas de la schizophrénie	42

Chapitre II : Matériels et Méthodes

I. Introduction	45
II. Objectif d'étude de l'article	46
A/ Isolement de la forme L sanguin et conversion en cultures fongique	46
a. Le protocole classique	46
b. Le protocole de filtration	47
B/ Identification des souches fongiques par MALDI TOF –MS	47
C/ Banque des données	49

Chapitre III : Résultats et discussion

A/ Résultats	50
B/ Discussion	56
Conclusion	58
Références bibliographique	59

Introduction

INTRODUCTION :

Les maladies psychiatriques sont communément comprises comme étant l'effet d'une interrelation entre une série de facteurs biologiques, d'éléments psychologiques qui se manifestent chez l'individu y compris dans son histoire, et d'une rencontre avec la société. Le vécu précoce de l'individu, ainsi que la qualité des interactions sociales jouent un rôle capital dans le développement de la maladie psychiatrique. Ainsi les effets d'événements traumatiques précoces seront contredits par une bonne qualité de relation sociale ou au contraire aggravés par des facteurs tels que le rejet social ou la stigmatisation. (Niel Schneiderman et *al* ; 27 avril 2005).

Par ailleurs, les événements de la vie de l'individu, en particulier ceux de sa vie précoce, sont reconnus aujourd'hui comme un facteur crucial du développement du système immunitaire. En effet, celui-ci joue un rôle majeur dans le système nerveux central et la communication dans le cerveau. Il est de plus en plus admis qu'il existe un lien fort entre le microbiote intestinal et le développement des maladies psychiatriques, autour d'un axe intestin-cerveau. L'influence du cerveau sur l'intestin a ainsi été observée dans la prise de poids et l'apport en nutriments comme dans le maintien de l'équilibre microbien. A l'inverse, l'intestin a montré son influence sur les neurotransmetteurs, le stress, l'humeur et le comportement. (N. Markova ; 2019).

L'étude qu'on va analyser dans ce rapport fournit des données qui montrent que le sang peut être une niche pour la présence de microbes déficients en paroi cellulaire (forme L) chez les enfants autistes et leurs mamans. L'hypothèse de l'existence d'un microbiote de forme L chez l'homme a été testée à l'aide d'une méthodologie innovante pour l'isolement des cultures de forme L à partir de sang et d'urine humain. (N. Markova ; 2019)

Chapitre I

Synthèse Bibliographique

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. les maladies psychiatriques .

Les maladies psychiatriques aussi appelées « trouble mentaux » sont les maladies les plus fréquentes au sein des affections de longue durée et peuvent être responsables d'un handicap pour l'individu et son entourage. Les troubles mentaux se caractérisent généralement par un dysfonctionnement chronique ou récurrent des pensées, des émotions du comportement et des relations avec les autres. En effet, les troubles mentaux se caractérisent pas nécessairement par une chronicité mais peuvent se manifester par un épisode unique dans la vie d'un individu (Perrin et al., 2014) .

Le trouble psychomoteur du nourrisson et de l'enfant se répartit sur plusieurs fonctions qui sont intriquées et en permanente interaction. Toute altération de l'une de ces fonctions retentit nécessairement sur le système de développement. Les troubles envahissants du développement (TED) désigne des anomalies du développement qui apparaissent dans l'enfance et qui altèrent le développement harmonieux des fonctions cognitives intervenant dans la communication et la socialisation . Il s'agit d'une catégorie assez large commune au DSM-IV et à la CIM10 qui comprend plusieurs catégories de maladies Dans notre étude deux maladies psychiatriques ont été choisis comme model : l'autisme et la schizophrénie (Herbert , 2008).

A/ L'autisme :

1. Définition :

Le terme « autisme » du grec signifie : auto « soi-même » a pour origine l'impression donnée par l'autiste d'être complètement rempli sur lui-même. L'autisme fait partie des troubles envahissant de développement (TED) classés par l'organisation mondiale de la santé (CIM10) dans les troubles du développement psychologique. Est un trouble neuro-développemental qui se révèle au cours des trois premières années de la vie ; caractérisé par un développement anormal ou déficient. Ce trouble touche environ 1 personne sur 100 et près de 5 fois plus les garçons que les filles. Il est caractérisé par des perturbations au niveau des interactions sociales ; communication et langage ainsi que l'absence des sens conceptuel (Husson et al., 2020).

2. Aperçu historique de l'autisme :

Les premières références à des comportements autistiques datent du début des XXe siècles. A l'époque, les troubles que nous nommons autisme ou troubles du spectre autistique étaient considérés comme des formes infantiles de schizophrénie. Ce n'est que dans les années 1940 que Léo Kanner ; psychiatre Américain d'origine Allemande et Hans Asperger ; également psychiatre Américain ; affirment chacun de leur côté que certains patients ne sont, de fait, pas des schizophrénies mais qu'ils souffrent d'une maladie à part (Barré, 2010).

Kanner décrit des enfants présentant des comportements « autistes » et répétés ne parlant pas et ne communiquant pas. Il appelle ce tableau clinique autisme infantile. Hans Asperger quant à lui, emploie le même terme pour les patients qu'il a décrit, et qui ont une intelligence à priori normale mais des particularités dans la communication. Il parle, lui, de « psychopathie autistique ». Ces deux descriptions deviendront les deux formes d'autisme, dits « typique » (l'autisme infantile et le syndrome d'Asperger). Toutes les formes intermédiaires étant qualifiées d'« autisme atypique » (Barré, 2010).

Dans les années 1980, Lorna Wing, une psychiatre développementaliste, modélise la triade autistique. Elle prend en compte l'hétérogénéité des présentations et parle dès lors de continuum autistique, cette notion de continuum deviendra le spectre autistique puis dans les années 1990 le trouble envahissant du développement (TED) ; qui comprend les troubles du spectre autistique et les TED non spécifiés (Barré, 2010).

3. Classifications actuelles :

A/ Selon CIM-10

Selon la dernière version de la Classification Internationale des Maladies (CIM10) publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'autisme fait partie du groupe des troubles Envahissants du développement (TED). Les catégories de TED identifiées dans la CIM-10 sont les suivantes : autisme infantile, autisme atypique, syndrome de Rett, autre trouble désintégratif de l'enfance, hyperactivité associée à un retard mental et des mouvements stéréotypés, syndrome d'Asperger, autres TED, et TED sans précision (Kiesler, 2000).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

B/selon DSM-5 :

Le DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) est un ouvrage de référence publié par la Société américaine de psychiatrie. La dernière version, le DSM-V, publiée en 2013, a remplacé les différents sous-types de la version précédente, similaires à la classification CIM-10, par la catégorie générale : troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Dans le DSM-V, seules deux catégories de symptômes subsistent :

****** Un trouble de la communication sociale

****** La présence de comportements restreints et répétitifs

Ces changements sont étayés par de nouvelles études, montrant que les différences sociales et cognitives entre les sous-groupes se définissent mieux en termes de continuum que de sous-types distincts (Arlington , 2013).

C/ SELON (CFTMEA) :

Système de classification psycho-pathologique; établi sous la direction du Pr Roger mises pour pallier le manque et les lacunes des systèmes internationaux (CIM10) et américain (DSM) : qui ne comporteraient que quelques rubriques sur la psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent (Ingram et Price, 2010).

- Elle ambitionne de tenir compte des diversités et des particularités de chaque enfant et adolescent présentant des troubles.
- Elle fait l'objet d'une vive controverse avec un milieu associatif car elle est fortement insérée de l'interprétation psychiatrique.

4. Sémiologie de l'autisme :

L'autisme se manifeste par une triade de symptômes caractérisés par des altérations qualitatives des :

- interaction sociales réciproques.
- des modalités de communication.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

-un répertoire d'intérêts et d'activités restreint ; stéréotypé et répétitif (Volkmar et Klin, 2005).

A/ Les interactions sociales :

Les troubles relatifs aux interactions sociales sont globaux. Ils touchent dès les premiers stades de développements les interactions précoces entre la personne et son entourage. La personne est isolée et ne cherche pas le contact des autres et particulièrement des personnes de son âge. Lorsque l'intérêt sociale se développe pas ; les modes d'entrée en communication sont maladroits ; et la personne ne parvient pas à maintenir l'échange durablement. L'interaction sociale avec l'environnement humain peut être améliorée si celui-ci s'adapte à la personne et lui facilite la situation .Ainsi ; peuvent être altérés (Amy , 2020) :

****La capacité à regarder ; pointer ; montrer ; partager (échange par le regard ; coordination entre regard et vocalisation dans les initiatives sociales ; désignation des objets)**

****L'orientation à l'appel du prénom.**

**** La capacité d'attention conjointe (capacité à partager un évènement avec autrui en attirant et maintenant l'attention de l'autre vers un objet ou une personne dans le but d'obtenir une observation commune et conjointe)**

**** La réciprocité sociale ou émotionnelle (capacité d'empathie et de compréhension des états émotionnelles de l'autre ; partager de plaisir ; offre des réconforts ; réponse aux sollicitations sociale en particulier des pairs ; jeux de groupe avec des pairs ; initiation de la relation sociale)**

**** Le niveau de développement de la théorie de l'esprit ; de la motivation et de l'attention sociale.**

Ces altération peuvent limiter la capacité d'inclusion sociale ; scolaire ; professionnelle de fait de leurs conséquences sur les relations et situation d'échanges : les relations sont perturbées et peuvent créer des situations de malentendus ; des conflits, d'isolement (Amy, 2020).

Par ailleurs ; ces troubles ont particulièrement à un impact sur le fonctionnement de la vie familiale au quotidienne et sur la vie sociale de la famille (confinement à domicile ; souffrance éventuelle de la fratrie) (Amy , 2020).

B/ La communication verbal et non verbal :

Les troubles durables relatifs à la communication portent sur l'acquisition de la parole ; du langage ou de toute forme de communication non verbale. Ils touchent de façon qualitative et quantitative (Molina et al., 2013) , (Luca Del Giacco et al ., 2019) :

****le versant expressif** : retard de parole et /ou de langage ; présence de néologisme ; jargon ; difficulté dans la structure syntaxique et morphosyntaxique (dans l'utilisation des pronoms ; inversion pronominales).

Registre et fonctions du langage très restreints (pas ou peu de demande verbal ou non verbale ; spontanées exprimées). Règle de la conversation non intégrées (non- respect de tour de parole ; pas de prise en compte des conversations ; altération de la prosodie et de l'intonation (intensité de la voix souvent inadaptée ; trop forte ; ton monotone et prosodie souvent mimétique ou artificielle ; inadéquation des réponses aux questions (écholalies immédiate et différées) , altération de l'expression non verbale (contact oculaire insuffisant ; expressivité faciale réduite ; expressivité corporelle inadaptée) (Schroeder et Kriste , 22 Jul 2019).

****le version réceptif** : difficulté de compréhension de la parole ; des mots ; du sens littérale et figuré des phrases ; des mimiques et des attitudes corporelles (Dawes , 2017).

Ces troubles peut limiter les capacités d'inclusion sociale ; scolaire ; professionnelle ; de fait de leurs conséquence sur :

- la communication pour établir des relations et faire connaitre ses besoins élémentaires.
- les restitutions orales.
- la compréhension des consignes orales et écrites.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- les relations et situations d'échanges (fonction sociale du langage).
- les apprentissages scolaires.

C/ Les comportements stéréotypés et intérêt restreints :

Les stéréotypés : sont des mouvements répétitifs du tronc ; de la tête ; du buste ou des membres supérieurs : balancement du tronc ou de la tête ; battement ou enroulement des mains ; des frottements des genoux ; poignets ; mains ect

Parfois les stéréotypies peuvent occasionner des lésions graves lorsque le patient se mord ou se frappe ; on parle alors d'automutilation. les stéréotypies peuvent être un moyen de lutter contre les anxiété ; exprimer un sentiment intense ; ou encore un moyen de se stimuler. Les autostimulation comme regarder une ficelle secouée devant soi ; faire tourner une roue et l'observer ; secouer la tête ; consiste à jouer avec le système sensorielle et le stimuler .les stimulation peuvent être :

- Visuelle : jouer avec une ficelle ; source lumineuse ; des objets colorés.
- Auditive : poser les main sur les oreilles pour écouter les variation des bruits ambiants ; taper une surface et écouter Etc.
- Tactile : se palper ; se frotter.
- Olfactif : sentir ; renifler.
- Vestibulaire : avec des balancements ou en tournant (Denlen , 2011) .

****Les intérêts restreints :** sont un ensemble des restreint d'activité peu élaborés, à caractère envahissant et sans but de socialisation. On note dans les intérêts restreint les autostimulations ; le fait de ranger et d'empiler de façon compulsive.

Parfois, les intérêts restreint sont plus élaborés mais concernant un domaine restreint et sont très envahissants ; occupant tout le champ psychique de l'individu (Williams , 2011) .

5. Épidémiologie et facteurs de risque de TSA :

Il y a eu des changements significatifs concernant l'épidémiologie des troubles du spectre de l'autisme durant ces dernières années. En 1989, la prévalence de l'autisme était de 1 pour 10 000 enfants, et 66% des personnes atteintes avaient un quotient intellectuel inférieur à 70. Actuellement, la prévalence est bien plus importante, estimée à 1% des Enfants aux États-Unis, mais seuls 38% des individus atteints ont un quotient intellectuel inférieur à 70 (HAS , 2011).

L'augmentation de la prévalence des troubles autistiques semble expliquée en grande partie par un élargissement des critères diagnostiques, une meilleure précision des registres de santé et un accès plus facile aux services de diagnostic (HAS , 2011).

Selon le rapport de la HAS en 2010, « Les données épidémiologiques mettent en évidence une multiplicité des facteurs de risque et des pathologies ou troubles associés aux TED. Ces études donnent des arguments en faveur de la nature multiple des facteurs étiologiques des TED avec une implication forte des facteurs génétiques. Les facteurs psychologiques parentaux, en particulier maternels, et les modalités d'interactions précoces n'expliquent aucune façon la survenue de TED. Il existe un consensus de plus en plus large sur la nature neuro-développementale des TED ». Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés (HAS , 2011).

a) Sexe ratio :

L'autisme avec retard mental est plus fréquent chez les filles que les garçons.

b) Age parental :

Un âge avancé des parents à la naissance serait associé à la survenue d'autisme et de troubles du spectre de l'autisme d'après les conclusions d'une revue systématique récente non quantitative. L'âge paternel (> 40 ans) et l'âge maternel (> 35 ans) sont des facteurs de risque significatif d'autisme

c) Antécédent familial :

En cas d'antécédents de TSA dans la fratrie, le risque de récurrence pour les enfants à naître monte à 19% . Ce risque double encore quand il existe au moins deux enfants touchés dans la fratrie. Pour les jumeaux monozygotes , le risque de concordance est de 90%.

d) Antécédents périnataux :

Une méta-analyse de 2007 a étudié les facteurs de risque périnatal pouvant influencer dans l'apparition de TSA. Les deux facteurs de risque retrouvés significativement associés aux TSA ont été un petit poids de naissance rapporté à l'âge gestationnel et une hypoxie néonatale.

e) Troubles autistiques et composante génétique :

L'autisme peut être associé à des syndromes génétiques connus comme le syndrome de l'X Fragile, le syndrome de Rett, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou un syndrome de Prader-Wili. Il n'a pas été mis en évidence d'association particulière entre TSA et trisomie 21. Certaines gènes sont aujourd'hui considérés comme des facteurs de prédisposition à l'autisme. Cependant, pour la très grande majorité des cas, les gènes impliqués ne sont pas identifiés.

Des études portent désormais sur des modifications épi- génétiques qui modulent l'expression des gènes et qui pourraient expliquer la présence ou non, et à différents degrés de symptômes autistiques.

f) Facteurs de risque hypothétiques

Il n'a pas été mis en évidence de lien entre apparition de TSA et niveau socioéconomique, vaccinations (notamment rougeole-oreillons-rubéole), maladie coeliaque(intolérance au gluten).

6. Les formes cliniques :

L'autisme est un trouble hétérogène et qui peut être associé à un retard mental ce qui modifie la forme. Les formes cliniques peuvent aller de la présentation classique de l'individu sans aucun contact visuel ou verbal avec des stéréotypies ; jusqu'aux forme frustes avec un langage à priori normal et fonctionnel mais des difficultés majeures de socialisation. Pour

Chapitre I : Synthèse bibliographique

décrire les différentes formes cliniques il faut tenir compte de deux axes (Elizabeth et Torres et al., 2013) :

****Evaluer les capacités de communication et de réciprocité sociale de l'individu.**

****Le mettre en évidence avec l'âge développemental pour savoir dans chaque dimension s'il s'agit d'un trouble spécifique ou d'une anomalie qui est fonction de retard.**

En réalité les formes intermédiaires sont les plus fréquentes ; il existe donc une multitude de présentation clinique .

- a) Autisme infantile** : c'est un trouble envahissant du développement qui apparaît précocement dans l'enfance (avant 3 ans) (Robin et al ., 2004).
- b) Autisme atypique** : il se distingue de l'autisme infantile en raison de l'âge de survenue (après 3 ans) ou de la symptomatologie (il n'est pas nécessaire que les manifestations pathologiques répondent aux critères de chacun des domaines touchés : communication, interactions sociales, comportement).
- c) Syndrome de Rett** : présence d'une altération grave du langage, versant expressif et réceptif, associée à un retard psychomoteur sévère.) (Robin et al ., 2004)
- d) Syndrome d'Asperger** : Est un trouble de spectre autistique qui se caractérise par des difficultés significative dans les interactions sociales, associés à des intérêts restreints et des comportements répétés. Le langage et le développement cognitif sont relativement préservés par rapport aux autres troubles du spectre autistique (Ringman et Jarkovic , 2000).

7. Les niveaux de sévérités d'autisme :

Le dépistage précise trois niveaux de sévérité d'autisme selon DSM-V (Arlington , 2013) :

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Niveau1 : Nécessite un soutien.

➤ **Communication sociale :**

- déficits au niveau de la communication sociale provoquant des déficiences notables.
- Difficultés à initier des interactions sociales.
- Semblance d'un intérêt diminué pour les interactions sociales.

➤ **Comportement répétitif et restreints :**

- Inflexibilité du comportement.
- Interférence significative avec le fonctionnement dans un ou plusieurs contextes.
- Difficulté de comportement entre les activités.
- Problème d'organisation et de planification entravant l'indépendance.

Niveau 2 : Nécessite un soutien important.

➤ **Communication sociale :**

- Déficits au niveau de compétence de comportement sociale verbale et non verbale.
- Atteintes sociales apparente.
- Initiation limitée des interactions sociales avec réponse réduits ou anormale aux ouvertures sociale des autres.

➤ **Comportement répétitif et restreint :**

- Inflexibilité du comportement, difficulté à s'adapté au changement.
- Mise au point ou l'action détresse des difficultés à changer.

Niveau 3 : Nécessite un soutien très important.

➤ **Communication sociale :**

- Des graves déficits au niveau de la compétence de communication sociale verbale et non verbale provoquant des déficiences grave dans fonctionnement.
- Initiation très limitée des interactions sociales et une réponse minimale aux avance sociale des autres.

➤ **Comportement répétitif et restreints :**

- Manque de souplesse des comportements.

- Difficulté extrême à faire face au changement ou autre comportement restreints.
- Répétition interférant nettement avec le fonctionnement dans tous les domaines et grande détresse.
- Difficulté à changer d'orientation ou d'action.

8. Le Diagnostic de l'autisme :

Il n'existe pas de test médical (marqueur biologique spécifique) pour diagnostiquer l'autisme. Aujourd'hui ; le diagnostic est encore clinique repose sur l'évaluation de la qualité de la communication et de la socialisation ; de l'existence de stéréotypies ou d'intérêts restreints et la mise en perspective avec un niveau développemental. Cependant les outils d'évaluation permettent de confirmer le diagnostic dans les cas les plus et apporter un éclairage dans les situations où le diagnostic semble moins évident. Le diagnostic doit être posé entre 2 et 4 ans (Coleman et Gillbey , 2012) .

9. Etiologie de l'autisme :

La génétique des TSA est complexe ; hétérogène et reste un sujet majeur de recherche qui mis en exergue de façon formelle le rôle important des facteurs génétiques dès les années 1990. L'importance de ce rôle reste sujet à relative controverse et les taux d'hérédité selon les études et les différentes méthodologies peut varier entre 50 et 80% ; mais ces données ont ouvert la voie à tout un champ de recherche. Les études de génétique moléculaire ; d'exploration fonctionnelle et d'imagerie ont ensuite orienté vers plusieurs hypothèses possible (Muhle , 2004) , (Geschwind , 2011) :

- **Les anomalies génétiques à transmission mendélienne :** des micro-délétion et des mutations ponctuelles ont été démontrées dans les formes familiales d'autismes ; mais qu'il s'agisse de néo mutation ou d'anomalies transmises ; l'ensemble de ces mutation n'explique qu'un quart environ de ces cas . En fait ; les facteurs additifs ; c'est-à-dire une accumulation de petites mutations avec des fonctions différentes ; semblent expliquer mieux l'expression du trouble (Geschwind ,2011) .
- **Interaction gène –environnement :** les études épidémiologie et de génétique démontrent que 50 à 80% de la variance phénotypique est liée à des causes génétiques ;

Chapitre I : Synthèse bibliographique

il existe donc des facteurs environnementaux peuvent tout à fait interagir entre eux : c'est le domaine récent de l'épi-génétique(modification de la régulation des gènes sans modifications de la séquence d'ADN) (Persico et Napolioni , 2013).

- **Les études d'imagerie et les anomalies structurelles du cerveau :** les anomalies morphologiques ont été mises en évidence par les premières études d'imagerie . Il s'agit de différence du volume global et de certaines zones comme le gyrus fusiforme ou l'amygdale des différences dans l'épaisseur du cortex et de la substance blanche . L'imagerie fonctionnelle a mis en évidence des atypicités dans l'activation des réseaux entre le cortex préfrontal ; l'amygdale ; les aires temporelles et le gyrus fusiforme .L'étude des trajectoires de fibre à quand à elle objectivé des anomalies de connexion au sein de la substance blanche dans les régions impliquées entre autres dans la fonction sociale .
- **Les anomalies de synapse :** des données issues des études de biologie moléculaire ont pointé des anomalies des cascades protéiques impliquées dans la construction ; la stabilisation et la plasticité de la synapse . De telles anomalies ont un impact direct sur les réseaux de connexion ; l'architecteur et la fonction de conduction .

B/ la schizophrénie :

La schizophrénie décrite au début du XXe siècle . Le terme « schizophrénie » vient de grec : Skizein = fendre et phren = pensée : est une affection psychotique fréquente et grave. Cette maladie est actuellement classée par l'OMS parmi les dix maladies qui entraînent le plus d'invalidité en particulier chez les sujets jeunes. Elle fait partie des troubles psychotique chronique qui se caractérisent par une perte de contact avec la réalité.

La physiopathologie de la schizophrénie n'est pas entièrement élucidée mais résulte de l'interaction entre les facteurs de vulnérabilité génétiques et des facteurs environnementaux (Hnricks , 2012).

1. Histoire de la schizophrénie :

La première description de la schizophrénie a été faite par Emil Kraepelin en 1899 dans la sixième édition de son ouvrage traité de psychiatrie sous le terme de « dementia praecox » (démence précoce).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Le 24 avril 1908, Eugen Bleuler, psychiatre suisse, introduit le terme de schizophrénie qui signifie coupure du psychisme lors d'une conférence au congrès de l'association allemande de psychiatrie. Dans sa définition de la schizophrénie, Bleuler ajoute donc, à la nosographie de la démence précoce de Kraepelin, ce qu'il conçoit comme le support pathogénique de cette maladie : la dislocation des diverses fonctions psychiques. Il propose également quatre sous types de schizophrénie : paranoïde, hébéphrénique, catatonique et simple, mettant déjà en avant la grande diversité des symptômes regroupés dans la schizophrénie.

Kurt Schneider, psychiatre allemand, a été le premier à distinguer les symptômes de premier rang qu'il qualifie de « qualitativement anormaux » des symptômes de second rang qui sont eux « quantitativement anormaux » dans la schizophrénie. Pour lui, la présence de symptômes de premier rang permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de la schizophrénie, s'ils ne sont pas expliqués par des affections somatiques. Ce ne sont cependant pas des symptômes fondamentaux, ils entrent juste en jeu dans le diagnostic différentiel de la schizophrénie par rapport aux troubles non psychotiques. Ces symptômes indiqueraient donc la schizophrénie mais ne seraient pas toujours présents (Daléry et al ., 2012) .

Ces symptômes sont aujourd'hui repris par les systèmes de nosologie : CIM-10 et DSM-IV (Baud , 2003) .

2. Contexte épidémiologique :

- La schizophrénie existe depuis que l'homme existe et la description des symptômes est retrouvée dans des textes anciens datant de 2500 ans avant notre ère .
- La schizophrénie est une maladie qui concerne environ 0,7% de la population mondiale avec une prévalence environ 0,6 – 0,8% ;
- Chaque année , 2 nouveaux cas pour 10 000 apparaissent ce qui représente près de 3 million de sujets atteints et 90 000 nouveaux cas par an en Europe .
- L'espérance de vie des patients est en moyenne de 10 ans inférieure à celle de la population générale , 40% des personnes qui en sont atteintes tentent de se suicider .

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- C'est une maladie « ubiquitaire » c'est-à-dire présente sous toutes les latitudes et dans toutes les cultures , elle existe dans le monde entier .
- La maladie débute classiquement chez les grand adolescent ou l'adulte jeune entre 15 et 25 ans ; mais il existe des formes rares très précoce (prés-pubertaires) ou tardives (après 35 ans) .
- L'âge de début est généralement plus tardif chez la femme par rapport à l'homme d'environ 5ans .--Le sexe ratio est assez équilibré même s'il existe une légère prédominance chez les hommes .
- La schizophrénie touche 1% de la population mondiale soit en France environ 600 000 personnes (Daléry , 2012) .

3. Sémiologie psychiatrique :

Si la personne aux prise a des idées délirantes et des hallucinations ; et elle connaît des troubles de pensée ; de la parole ou de comportement et d'autre symptômes affectant sa capacité d'accomplir ses activités quotidiennes ; il faut néanmoins savoir que ces symptômes sont pas propres à la schizophrénie , ils peuvent aussi indiquer la présence d'autre troubles mentaux et physique .

Les principaux symptômes de la schizophrénie sont classifiés en trois catégories :

- Les symptômes dits « **positifs** » et « **négatifs** » et « les syndromes de désorganisation »
- (Daléry et al ., 2012) , (Ernest et al ., 2018) .

A. les symptômes positifs :

l'adjectif « positifs » désigne les symptômes qui viennent « s'ajouter » par la maladie aux fonctions mentales habituelles . Au nombre des symptômes positifs figurent : les idées délirantes et les hallucinations ainsi qu'une désorganisation de la pensée, du discours et de comportement .

Chapitre I : Synthèse bibliographique

1. Idées délirantes :

Correspond à des altérations du contenu de pensée entraînant une perte de contact avec la réalité . Les idées délirantes font l'objet d'une conviction inébranlable inaccessible au raisonnement ou à la contestation par les faits. Il s'agit d'une « évidence interne » ; pouvant être plausible ou invraisemblable ; mais qui n'est généralement pas partagée par le groupe socioculturel du sujet . Dans la schizophrénie ; la prévalence des idées délirantes est estimée à plus de 90% . On décrit les idées délirantes par rapport à leur : Thème ; mécanisme et structure ou organisation (Woods , 2011).

2. Hallucination :

est définie comme une perception sans objet . Dans la schizophrénie ; 75% des patients présentent des hallucinations notamment en phase aiguë (Pienkos .,2010).

Psychosensorielles :

Il s'agit d'hallucination relevant de manifestations sensorielles . Dans la schizophrénie tous les sens peuvent être touchés .

****Les hallucinations les plus fréquentes sont les **hallucinations auditives** présentes chez environ 50% des patients . Il peut s'agir de sons simples (sonnerie ; mélodie) ; mais le plus souvent il s'agit de voix nettement localisées dans l'espace ; on parle alors d'hallucination acoustico-verbales (Fordet et al., 2007).**

****Les hallucinations visuelles touchent 30% des patients atteints de schizophrénie. Elle peut être élémentaire (lumières ; taches colorées ; ombres ; flammes ; flashes ;etc) ou plus complexes (objets ; figures ; scènes etc) sous forme de scènes visuelles comme une âme sortant d'un corps ; d'un phœnix volant dans le ciel ou de façon plus angoissante ; des démons et des morts sortant du sol (Waters , 2014).**

****Les hallucinations tactiles (sens de toucher superficiel) sont présentes chez environ 5% des patients souffrant de schizophrénie. Les patients peuvent sentir des coups de vent sur le visage des sensations de brûlures ; de piqûres ; le corps d'un individu à côté d'eux, on croit toucher des objets ; des animaux Ces hallucinations peuvent être rapportées à des**

contacts manuels ; des phénomènes d'électrisation ou la sensation d'être couvert de parasite. Les sujets touchent ; parfois leur hallucination pour tenter de les éliminer ; les hallucinations touchant d'autres sens sont moins fréquentes. Parmi elle, les **hallucinations gustatives** (modification du goût des aliments par exemple) ; les **hallucinations olfactives** qui portent le plus souvent sur les mauvaises odeurs provenant du patient lui-même. Les **hallucinations cénesthésiques** intéressent la sensibilité interne ; Il peut s'agir d'impression de transformation du corps dans son ensemble (évidement ; éclatement ; possession animale ou diabolique ; transformation corporelle).

******La désorganisation de la pensée peut entraîner un changement de sujet rapide lors de la conversation ou un manque total de sens dans le discours. Cette désorganisation peut aussi causer un comportement inapproprié comme ; une mauvaise hygiène et un trouble des sentiments (Gaser et al ., 2004).

B. Syndrome négatif :

Regroupe le signe clinique qui traduit un appauvrissement de la vie psychique.

Au niveau affectif : l'émoussement des affects :

Les affects sont émoussés et sans réaction aux événements extérieurs. Cela se traduit par l'absence d'émotion dans l'expression du visage et dans l'intonation de la voix. Au niveau physique, le regard est fixe, le corps paraît figé et le sourire rare. L'ensemble de ce tableau donne à l'interlocuteur une impression de froideur de détachement et d'indifférence.

Une anhédonie ; qui se définit comme une perte de capacité à éprouver de plaisir, peut également être présente (Kohler et al ., 2013).

Au niveau cognitif : la pauvreté du discours ou alogie :

La pauvreté du discours se manifeste par des difficultés à converser avec des réponses brèves ; évasives et parfois interrompues (Kramer , 2016).

Au niveau comportemental : l'avolition ; l'apragmatisme et le retrait social :

L'avolition est marquée par une diminution de la motivation ; de capacité à mettre en œuvre et maintenir une action. Au maximum le patient peut rester assis ou au lit (clinophilie) à ne rien faire en permanence ; jusqu'au point de négliger son hygiène (incurie).

Dans le syndrome négatif de la schizophrénie, l'anhédonie, surtout social, l'avolition et l'apragmatisme peuvent entraîner une vie relationnelle pauvre ; sans recherche de contact ainsi qu'une perte de l'intérêt social ou retrait social (Withers , 2016) .

C. Syndrome de désorganisation :

Le syndrome de désorganisation correspond à la perte de l'unité psychique entre idée ; affectivité et attitudes. Ce syndrome est marqué par des manifestations affectant notamment les cognitions ; les émotions et les comportements.

Cognitif :

-**Altération du cours de la pensée** : présence de barrage (brusque interruption du discours en pleine phrase ; suivie d'un silence plus ou moins long) et de frading (ralentissement du discours et réduction du volume sonore).

- **Altération du système illogisme ou logique** : ambivalence rationalisme morbide.

- **Altération du langage** : néologisme et paralogisme (Kramer , 2016).

Affectif :

- coexistence de sentiments et d'émotions contradictoires.

- Présence de sourire discordant et de rires immotivés (Kohler et al ., 2013).

Comportemental :

- **Maniérisme gestuel** : mauvaise coordination des mouvements.

- **Parakinésies** : décharges motrices imprévisibles ; par amimies.

- **syndrome catatonique** : catalepsie : maintenir des attitudes imposées. -

Négativisme : attitude d'opposition.

-**troubles du comportement** : écholalie ...

Autres syndromes associés :

-Altération des fonctions exécutives.

- Mémoire épisodique.

- Concentration.

- Trouble de l'humeur : maniaque ou dépressif.

4. Les formes de la schizophrénie :

La schizophrénie est une maladie qui se présente sous des formes différentes selon la symptomatologie ,l'âge et le mode de début de la maladie (Judith Rapport et al ., 2009) ,

(Daléry et al ., 2012) ; parmi lesquelles on distingue :

A. Selon la symptomatologie :

Les formes cliniques actuelles sont définies par la symptomatologie prédominante rencontrée chez le patient au cours de l'évolution de son trouble.

****La schizophrénie paranoïde :**

C'est la forme la plus fréquente. Elle est marquée par la prédominance du syndrome positif ; le délire paranoïde y est au premier plan .Cette forme clinique semble apparaitre plus tardivement que les autres et installe dans les suites d'un ou plusieurs accès délirants aigus. En revanche, elle répond le mieux aux neuroleptiques et semble évoluer par poussées de phase délirante et de phase de rémissions partielles (Alarcon , 2016).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

****La schizophrénie désorganisée ou hébéphrénique :**

Représenterait 20% des formes de schizophrénies. Cette forme est marquée par la prédominance de syndrome de désorganisation qui répondent malheureusement mal aux traitements neuroleptiques et évoluent de manière insidieuse (Spaulding et al ., 2017) .

****La schizophrénie catatonique :**

Est la forme la plus rare et la plus grave de la maladie. Elle se caractérise par la prédominance de syndrome catatonique associé à un syndrome dissociatif notamment au niveau moteur avec négativisme, stéréotypies. Il existe également un syndrome cataleptique tonus de type flexibilité cireuse. Cette forme a donc une évolution péjorative qui peut dans de rare cas, mener au décès de patient (Hall , 2010).

**** La schizophrénie indifférenciée :**

La schizophrénie indifférenciée est la forme qui regroupe le plus grand nombre des symptômes des différentes formes de schizophrénie énoncées précédemment. Elle associe donc des symptômes positifs, de désorganisation ou de catatonie, sans qu'on retrouve désignes prépondérants au premier plan. Il n'existe, où aucun symptômes qui se présente d'une façon prédominante (Wout et al ., 2007).

****La schizophrénie simple :**

L'existence de cette type a été mise en doute par Bleuler, elle se caractériserait par un début progressif et insidieux d'un affaiblissement intellectuel et affectif, une diminution des capacités de travail et de subvenir à ses propres besoins (Mckenna ,2007).

B. Selon le mode d'entrée :

La schizophrénie peut apparaitre de façon **aigue** ou de façon **insidieuse** :

- **Début aigu :** La schizophrénie commence dans environ 1 cas sur 2 par épisode psychotique aigu. On retrouve souvent quelques jours voire quelque semaines avant l'épisode des signes peu spécifiques comme :

Chapitre I : Synthèse bibliographique

- sentiment de malaise.
- fatigue et angoisses.
- difficultés de concentration.
- sentiment de déréalisation ou de dépersonnalisation et parfois des idées suicidaires.

Des évènements stressants peuvent précéder l'épisode : rupture sentimentale ; problème de santé ; consommation de cannabis.

Au niveau clinique, le syndrome positif et de désorganisation sont en général très marqués. Le syndrome négatif deviendra plus apparent au décours de l'épisode.

Parfois ; des troubles de l'humeur (épisode dépressif caractérisé ou accès maniaque) dits atypiques, c'est-à-dire associés à des bizarreries ; des préoccupations à thème sexuel ou hypocondriaque, des hallucinations ; des stéréotypies ; constituent des formes aiguës de début de schizophrénie.

Finalement, les formes aiguës de début de schizophrénie peuvent se manifester par des troubles du comportement : gestes auto ou hétéro-agressifs impulsifs et bizarres ; sans explication (Spaulding et al ., 2007).

- Début progressif :

Dans la moitié des cas , le début de la maladie a été précédé des manifestations parfois très discrètes, ayant pu évoluer sur plusieurs mois voire plusieurs années . Dans ce cas ; le diagnostic est souvent porté tardivement retardant considérablement l'accès aux soins.

On retrouve ici un retrait social progressif au premier plan : désintérêt et désinvestissement des activités habituelles (sport ; loisirs ; cercle d'amis) fléchissement de l'activité scolaire ou professionnelle. En revanche l'intérêt du sujet peut se porter de façon exclusive vers le mysticisme ou l'ésotérisme.

On peut également retrouver des modifications des traits de personnalité : agressivité ; hostilité envers les proches ou au contraire une indifférence un isolement (Wout et al ., 2007).

C. Selon l'âge de début :

La schizophrénie débute classiquement chez l'adulte jeune entre 18 et 35 ans, cependant des formes peuvent se développer avant 18 ans ; on parle de schizophrénie à début précoce , voire avant l'âge de 13 ans ; on parle alors de schizophrénie à début très précoce .A l'inverse , après l'âge de 40 ans on parle de schizophrénie à début tardif . Cette forme a longtemps été appelée psychose hallucinatoire chronique en France (PHC).

La schizophrénie à début tardif présente quelque caractéristique clinique. Il s'agit d'une forme plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (sexe ratio de 7/1), notamment si celles-ci vivent de manière isolée et marquée par une symptomatologie hallucinatoire riche dans toutes les modalités sensorielles (auditives ; visuelles ; cénesthésique ; olfactives) , ainsi que par l'absence de désorganisation (Withers , 2019).

5. Le pronostic et l'évolution :

La schizophrénie est une maladie dont l'évolution est très variable d'un sujet à l'autre et d'une forme à l'autre.

L'évolution est généralement chronique, marquée par des épisodes psychotiques plus ou moins espacés avec des intervalles plus ou moins symptomatiques. Le déficit est variable, et se stabilise généralement après 2 à 5 ans d'évolution. Il est important de garder à l'esprit que le premier épisode ou les rechutes sont favorisés par les facteurs de stress (drogues, ruptures. deuil) (Gaser et al ., 2004) .

Dans les formes résiduelles ; on décrit classiquement une diminution ou syndrome positif et une majoration du syndrome négatif altérant le fonctionnement social et la qualité de la vie. Le taux de de suicide et la santé générale des patients souffrant de schizophrénie restent des problèmes majeurs (Baud , 2003).

Cependant, grâce aux progrès réalisés au niveau pharmacologique et psychothérapeutique, il est possible dans 20 à 25 % des cas de guérir de cette maladie et dans une majorité des cas de conserver une qualité de vie globalement satisfaisante même si 50 à 75 % des patients ne retrouvent pas leur niveau de fonctionnement antérieur (SMLJ Hall ; 2010). Des facteurs de bon pronostic ont été mis en évidence :

** sexe féminin.

** environnement favorable.

** bon fonctionnement prés – morbide.

** début tardif.

** bon insight (reconnaissance de ses propres troubles).

**traitement anti psychotique précoce et bien suivi.

6. Etiopathogénie de la schizophrénie :

La schizophrénie est une pathologie dont l'expression clinique est complexe et dont les facteurs étiologique semblent multiples :

A. Facteurs génétiques:

Depuis le début du XXe siècle, les études d'agrégations familiales, les études d'adoption de jumeaux plaident en faveur de l'existence d'une concentration familiale de la schizophrénie ainsi que de l'importance des facteurs génétiques dans la schizophrénie. En effet, les apparentés de premier degré de sujets schizophrènes ont un risque de développer la maladie environ dix fois plus élevé que la population générale. Il existe à priorité deux types de prédisposition génétique à la maladie :

- D'une part ; certain variation génétique ont été identifié comme étant associée à un léger su risque de développer la maladie en cas d'exposition à des facteurs de risque environnementaux. Tandis que ; leur impact modeste rend leur identification difficile.
- D'autre part ; quelques mutations ponctuelles rares ont été décrite comme ayant un impact majeur sur le risque de développer une schizophrénie. Elles toucheraient des gènes jouant un rôle dans la plasticité neuronale.

Certains progrès ont été réalisés dans l'identification des gènes qui augmentent le risque de schizophrénie. En 2002 ; le groupement génétique de code en Islande à identifier un haplo type dans le gène W7 de neurégulint 1 (NRG1) qui semblait doubler le risque de maladie. D'autres gènes de susceptibilité qui ont récemment émergé sont (DTNBP1) et (DISC1).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

En outre, le taux de concordance pour la schizophrénie est de 48% chez les jumeaux monozygotes contre seulement 17% pour les jumeaux dizygotes. Plusieurs modèles de transmission génétique ont été proposés (Gottesman et Kimling , 2001).

B. Hypothèses neurobiologiques :

Les troubles schizophréniques sont fréquemment rattachés à un dysfonctionnement de la voie dopaminergique méso-limbique. Cette théorie, connue sous le nom d'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, est basée sur le fait que la plupart des substances à propriétés antipsychotiques ont une action sur le système de la dopamine. L'intérêt s'est également porté sur un autre neurotransmetteur, le glutamate, et sur la fonction diminuée d'un type particulier de récepteur au glutamate, le récepteur NMDA. Cette théorie a pour origine l'observation des niveaux anormalement bas des récepteurs de type NMDA dans le cerveau des patients schizophrènes examinés en post-mortem, et la découverte que des substances bloquant ce récepteur, comme la phencyclidine ou la kétamine, peuvent mimer chez le sujet sain des symptômes et des troubles cognitifs associés à la maladie (Daléry et al., 2012).

C. Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux tiennent une place importante dans l'étiologie de la schizophrénie (20% de la variance explicative). Il s'agit d'événements extérieurs, non liés au génome de l'individu. La plupart de ceux-ci surviennent au cours de la grossesse, en périodes pré- ou périnatales, comme la rupture prématurée des membranes, un âge gestationnel inférieur à 37 semaines, la nécessité d'une réanimation ou le passage obligé en couveuse sont des facteurs clairement cités comme favorisant l'apparition d'une schizophrénie de même que la pré-éclampsie et les infections virales. Mais ces facteurs environnementaux peuvent avoir lieu plus tard dans l'évolution, comme un dysfonctionnement précoce dans l'environnement familial, la toxicomanie, et les événements stressants au cours de la vie (Ernest et al., 2018).

D. Hypothèse neuro-développementale : La théorie neuro-développementale, est basée sur des observations obtenues par les nouvelles techniques d'imagerie médicale (IRM, pet-scan,...), histologiques et biochimiques. Elle postule que la schizophrénie

Chapitre I : Synthèse bibliographique

est due à un ou plusieurs défauts dans le développement et/ou la maturation de la structure architecturale du cerveau, tant au niveau macroscopique, que microscopique.

Les anomalies cérébrales les plus fréquentes sont : l'élargissement des ventricules cérébraux, une diminution du volume cérébral total (3-5%), une diminution du volume total de substance grise, et une atteinte fréquente de l'hippocampe gauche et ses annexes. Cependant, certaines études donnent des résultats qui ne vont pas dans le même sens. Selon certains auteurs, ces modifications structurelles sont déjà présentées dans l'enfance. De plus, il existe une association, chez les schizophrènes entre les complications obstétricales (qui diminuent l'oxygénation du cerveau) et les élargissements des ventricules latéraux. L'hippocampe, structure impliquée dans la schizophrénie, est très sensible à l'hypoxie ou à l'ischémie. Actuellement, on pense que la diminution de taille de ce dernier est secondaire à une ischémie ou une hypoxie pré-ou périnatale plutôt qu'à une prédisposition génétique seule. Les infections par des virus à tropisme neurologique, au cours de la grossesse ou ultérieurement, peuvent modifier le développement cérébral. Les analyses microscopiques de coupes cérébrales mettent en évidence différents types d'altération dans la structure de l'architecture neuronale. Les cortex préfrontaux et d'autres zones du cortex montrent une densité neuronale accrue, se manifestant par une diminution de la taille des neurones, mais en nombre inchangé, ainsi que des anomalies dans les couches cellulaires de ces mêmes régions (défaut de migration neuronale). L'âge d'apparition des symptômes (fin de l'adolescence, début de l'âge adulte) conforte cette hypothèse neuro-développementale. La fin de l'adolescence correspond à une période importante de la maturation cérébrale. Le cerveau perd graduellement 60% de ses connexions synaptiques (pruning) par apoptose (mort cellulaire programmée), depuis la naissance jusqu'au milieu de l'adolescence. Les dernières aires cérébrales à subir ce pruning sont les aires préfrontales et associatives (zones impliquées dans la schizophrénie). Ce pruning est plus tardif de quelques années chez la femme, grâce au rôle protecteur des œstrogènes. Le schizophrène présenterait donc un pruning excessif ou aurait au départ un capital neuronal plus faible que la normale. Finalement, l'absence de gliose réactionnelle à la mort cellulaire (fibrose provenant de la réaction des astrocytes et d'autres cellules gliales)

typique des maladies neuro-dégénératives comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ... etc, est en faveur de la théorie neuro-développementale (Daléry et al ., 2012)

II/Les maladies psychiatriques et le système immunitaire :

De nombreuses études épidémiologiques ou des observations cliniques ont montré, ces dernières années, qu'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire est retrouvé chez un grand nombre de personnes souffrant de troubles psychiatriques comme l'autisme et la schizophrénie.

Un lien causal avec les maladies psychiatriques et le système immunitaire est cependant particulièrement complexe à établir et comme, le cerveau, il se développe dès la petite enfance. Parmi les nombreux gènes impliqués dans le développement de système immunitaire, un grand nombre intervient également dans le développement du cerveau. De plus, nous savons que le cerveau joue lui-même un rôle dans le fonctionnement du système immunitaire. Notre résistance diminue lorsque nous vivons une situation de stress psychique chronique (Jeppesen et Benros , 2019).

Dans ces travaux internationaux reliant psychiatrie et immunité, les chercheurs relèvent la présence, chez les patients atteints de troubles psychiatriques, de :

- **Marqueurs de l'inflammation** (cytokines, Protéine C réactive, etc.) ou d'auto-anticorps (anticorps dirigés contre l'organisme à protéger) dans le sang et le cerveau ;
- Anomalies de fonctionnement des cellules immunitaires.
- **Pathologies auto-immunes** (lupus, psoriasis, etc.) et **inflammatoires**.
- Déséquilibre de la flore intestinale .

III/Les maladies psychiatriques et le microbiote :

Le microbiote intestinale est considéré de plus en plus comme un partenaire, symbiotique Contribuent en bon état de santé générale de l'organisme. Des études récentes rapportent ses perturbations (dysbiose) dans des troubles psychiatriques majeurs (autisme et schizophrénie). Celle-ci s'accompagne notamment d'une augmentation de la perméabilité intestinale parfois assortie d'une inflammation. Le nerf vague pourrait être une effectrice directe médiant l'influence de microbiote sur le cerveau. Une altération de la composition de la microbiote peut avoir des effets négatifs sur l'hôte (Fond et al., 2015).

Les perturbations du microbiote au cours de nos premières années de vie au moment où notre cerveau se développe, peuvent modifier les structures et les fonctions cérébrales et favoriser les troubles de développement. Les maladies psychiatriques regroupent les TSA qui incluent des troubles hétérogènes liées à des anomalies du développement cérébral. Ils pourraient être liés à une perturbation du microbiote induite lors de la grossesse (Fattorusso et al., 2019) , (A Eltokhi et al., 2020).

A/Le microbiome de corps humain.

1. Définition :

le terme microbiote provient de grec : micro ; signifie petit et bios ; signifie (Barengolts, 2016).

Historiquement, les microorganismes étaient vus comme des éléments étrangers déclenchant des maladies lorsqu'ils colonisaient le corps humain. Avec les progrès de la recherche, les scientifiques ont montré que non seulement tous les microorganismes ne sont pas des pathogènes mais qu'en plus notre propre corps coexiste en permanence avec bon nombre d'entre eux. Les chercheurs ont mis en évidence que notre organisme vit en symbiose avec plusieurs milliards de bactéries, bien implantées à différents endroits du corps comme la peau ; la sphère ORL ; le vagin et le tractus digestif en formant de véritables écosystèmes. Cet ensemble de microorganismes peuplant une partie du corps,

Chapitre I : Synthèse bibliographique

anciennement appelé flore, est dorénavant appelé microbiote. Récemment, de nouvelles avancées ont mis en lumière l'implication du microbiote dans des pathologies non digestives pouvant notamment affecter le fonctionnement cérébral comme l'autisme et la schizophrénie (Chierico , 2012)

Le microbiote intestinal est de le plus important du corps humain et est donc une piste de recherche particulièrement intéressante .

Récemment, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de décrypter ce microbiote et d'avoir une idée de sa composition qualitative et quantitative.

Notion de microbiome : Correspond à l'ensemble du génome exprimé par le microbiote (Brussow , 2020).

2. Composition du microbiote intestinal :

A/ Description générale :

Le nombre de microorganismes constituant le microbiote intestinal est de l'ordre de 10^{14} soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps ; pour un point de 2 kilos (Eckburg et al., 2005).

La bouche présente de nombreux germes ; il s'agit essentiellement de germe issu des aliments. L'œsophage possède une flore résidente constituée essentiellement de bactéries appartenant au phylum des Firmicutes (streptococcus) et Bacteroidetes (Prevotella) . L'estomac, de fait de son acidité ne présente pas un grand nombre de germes, les plus caractéristiques sont les Proteobactérie avec majoritairement le germe Helicobacter pylori (notamment à l'origine des ulcères gastro-duodénaux) mais également Escherichia.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

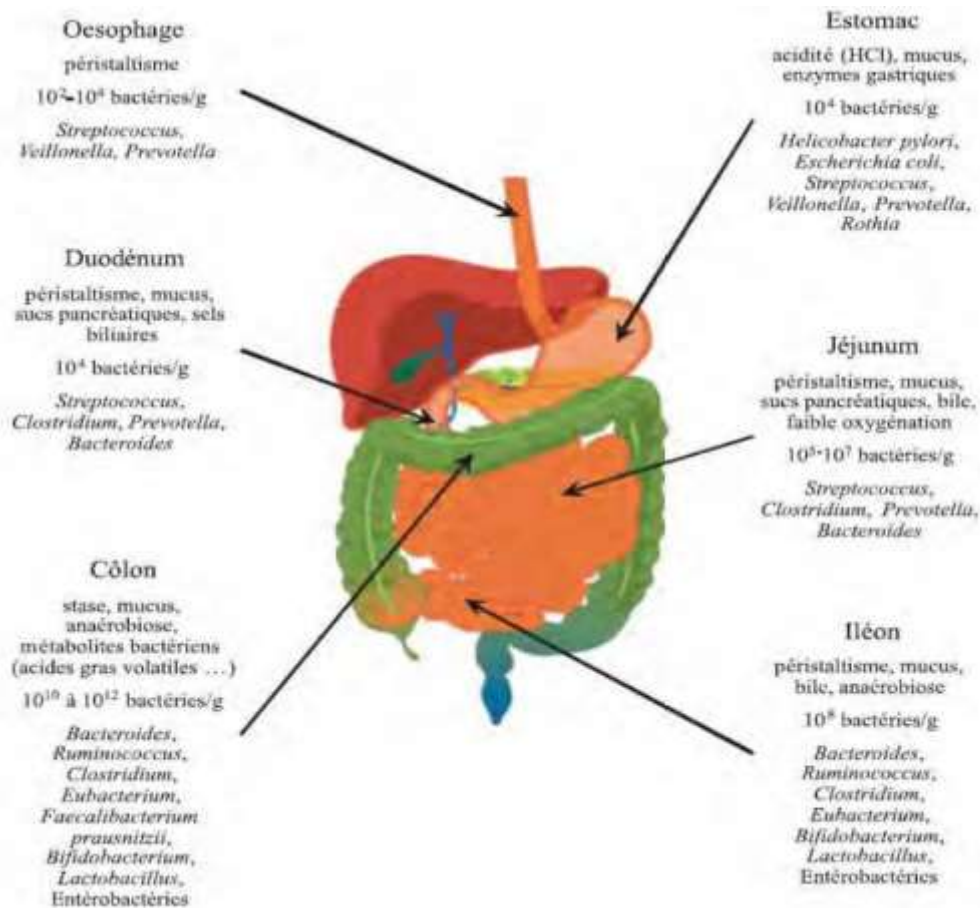


Figure 1 : le microbiote de tractus digestif .(Coudeyras et Forestierc , 2010)

L'important péristaltisme de l'intestin grêle entraîne une diminution de la teneur en oxygène jusqu'à se retrouver en condition d'anaérobiose au niveau de l'iléon et du colon : parallèlement le nombre de bactéries se retrouve du colon (de 10^{10} à 10^{12} CFU/g de contenu) d'après une étude (Ley, Ruth E, Peter J Turnbaugh, Samuel Klein, et Jeffrey I Gordon ; 2006) , cela représente 70% des microorganismes du corps humain . Le colon présente majoritairement les phylums Firmicutes (genre *Clostridium* ; *Eubacterium* et *Ruminococcus*) et Bacteroidetes (genre *Bacteroides*) . On retrouve également les phylums Actinobacteria (genre *Bifidobacterium*) et Proteobacteria (famille des enterobactéries).

B/Description des principaux phylums :

En 2005 (Paul B. Eckburg, Elisabeth M. Bik, Charles N. Bernstein, Elizabeth Purdom; 2005) ont montré que le microbiote intestinal présentait 5 phylums principaux ; majoritairement : les Firmicutes et les Bacteroidetes suivi par les Actinobacteria ; Fusobacteria et proteobacteria .

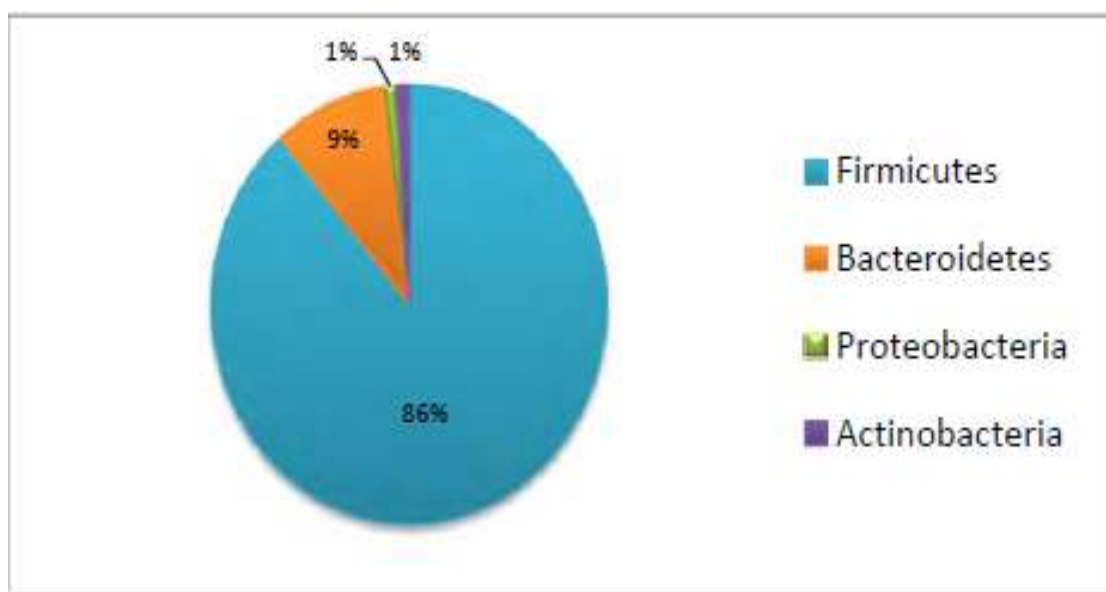


Figure 2 : Représentation des 4 phylums principaux du microbiote intestinal dans les proportions décrites par Peris-Bondia.

a)Phylum Firmicutes :

Les Firmicutes sont des bactéries à Gram positifs . Ce phylum contient trois classes : les Clostridia ; les Mollicutes et les Bacilli . Il s'agit du phylum le plus représenté dans le microbiote intestinal (Galperin , 2013).

**** Les Clostridiales :** Il s'agit d'un ordre appartenant à la classe des Clostridia . Très représentées au sein du microbiote , les Clostridiacées sont des bacilles anaérobies strictes et de ce fait sont présentes au niveau du colon . Certaines espèces sont responsables d'infection grave comme *Clostridium difficile* (Chatila et al., 2020).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

****Les lactobacillales** : il s'agit d'un ordre appartenant à la classe des Bacilles . Plusieurs familles sont particulièrement représentées dans le microbiote .La famille des Lactobacillacées : est connue pour son utilisation en tant que probiotique ,notamment *L.acidophilus* , *L.helveticus* ou *L.casei* . Il s'agit de bactérie à Gram positif commensaux du microbiote vaginal et intestinal (Rossi et al., 2016).

**** La famille des enterococcacées** : le genre retrouvé dans le microbiote est le genre *Enterococcus* . Ce sont des cocci à Gram positif , les deux espèces majoritaires sont : *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* . Ils sont assez résistants aux acides , ce qui leur permet de passer la barrière stomacale . Ce sont des commensaux minoritaires ; il peuvent devenir des pathogènes opportunistes et présentent certaines souches antibiorésistantes (Belteghi , 2008).

**** La famille des Streptococcacées** : le genre *streptococcus* contient de nombreuses espèces commensales de l'intestin , notamment au niveau de la partie haute du système digestif comme : *S.salvarius* et *S.mitis* . Certaines espèces ont un fort pouvoir pathogène, *S.pyrogenes* ; *S. pneumoniae* ou *S.agalactiae* . Beaucoup d'individus sont porteurs d'espèces pathogènes sans toutefois développer de maladie, ce sont des « porteurs sains » (Abranches et al ., 2018).

b)Phylum des bacteroidetes :

Le phylum des Bacteroidetes est le deuxième phylum le plus représenté dans le microbiote intestinal. Il regroupe trois grandes classes : Bacteroidia ; Flavobacteria et Sphingo-bacteria .

****familles des Bacteroidacées** : ce sont des bacilles à Gram négatif anaérobie strict. Le genre le plus représenté par le microbiote intestinal est le genre *Bacteroides* . Les espèces majoritaires , commensales, sont *B.fragilis* et *B.thetaiotaomicron* . Cette dernière est notamment utilisée pour recoloniser des souris axéniques dans les études de modification du microbiote intestinal (Dingsdag , 2017).

****famille des Prevotellacées** : ce sont des bacilles à Gram négatif anaérobie strict . Cette famille était initialement classée avec la famille des *Bacteroides* . On les retrouve essentiellement dans la partie haute du tractus digestif (Rajilic , 2007).

c)Phylum Actinobacteria :

Ce phylum contient six classes, la plus représentée dans le microbiote intestinal est celles des Actinobacteria avec notamment la famille des Bifidobactériacées .

****Famille des Bifidobactériacées** : le genre le plus représenté dans le microbiote intestinal et le genre Bifidobacterium, il s'agit de bactéries à Gram positif anaérobies strictes . Les espèces les plus nombreuses au niveau du microbiote sont B.bifidum entres autres . On les retrouve essentiellement au niveau du colon . Ce genre est très utilisé en tant que probiotique (Rajilic , 2007).

d)Phylum des Proteobacteria :

La famille la plus représentée au niveau du microbiote est celle des **Entérobactériacées**. Ce sont des bactéries à Gram négatif . De très nombreux genres appartiennent à cette famille . Les espèces que l'on retrouve au niveau du microbiote sont Proteus mirabilis , Providencia spl'espèce la plus connue est Escherichia coli . Cette dernière est commensale mais peut être impliquée dans de nombreuses infections . Helicobacter pylori est également une espèce commensale mais est également responsable de colites pseudomembraneuses (Beltegghi, 2008).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèces
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiacées	Clostridium	<i>C.difficile</i>
			Ruminococcacées	Ruminococcus	<i>R. obeum</i>
	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillacées	Lactobacillus	<i>L.acidophilus</i> , <i>L.helveticus</i> , <i>L.casei</i>
			Enterococcacées	Enterococcus	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>
			Streptococcacées	Streptococcus	<i>S.salivarius</i> , <i>S.mitis</i> , <i>S.pyrogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i>
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidacées	Bacteroides	<i>B.fragilis</i> <i>B.thetaiotaomicron</i>
			Prevotellacées	Prevotella	<i>P.multisaccharivorax</i>
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriacées	Bifidobacterium	<i>B.longum</i> , <i>B.lactis</i> , <i>B.bifidum</i>
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriacées	Escherichia	<i>E. coli</i>
	Epsilon proteobacteria	Campylobacterales	Helicobacteracées	Helicobacter	<i>H.pylori</i>

Tableau1 :classification des espèces du microbiote intestinal.

3. Origine et développement du microbiote intestinal :

A/ Origine du microbiote intestinal :

In utero le fœtus baigne dans un environnement stérile . L'établissement du microbiote intestinal va démarrer dès la naissance, par la colonisation du tractus gastro-intestinal au contact du microbiote vaginal, cutané et intestinal de la mère et par les bactéries présentes dans l'environnement. Quelques heures après la naissance les fèces des nouveaux nés présentent des bactéries (Chierico , 2012).

Durant les premières 48 heures , la colonisation du tractus digestif se fait essentiellement par des bactéries aérobies et anaérobies facultatives : Streptocoques, Enterocoques et des Enterobactéries .

Cette colonisation provient du microbiote de la mère et de l'environnement . En consommant l'oxygène, ces bactéries vont créer un environnement favorable à la

Chapitre I : Synthèse bibliographique

colonisation par les bactéries anaérobies telles que les Bacteroides, les Bifidobacterium et les Clostridium quelques jours après l'accouchement (Favier et *al.*, 2002).

Un grand nombre de facteurs sont impliqués dans la mise en place de la flore intestinale ; notamment le mode de délivrance, l'alimentation et la charge bactérienne environnante.

B/ Facteurs influençant la composition du microbiote :

1. Facteurs propres à l'individu :

La composition du microbiote serait en partie due à notre génétique. Cela a été étudié sur des jumeaux monozygotes , en effet , ces derniers vivant dans des conditions de vie semblables présentaient un microbiote similaire tandis que des personnes partageant le même environnement mais moins proche génétiquement (frères et sœurs par exemples)présentaient un microbiote plus distinct (Coudeyras et Forestiers , 2010).

2. Mode d'accouchement :

Les chercheurs ont identifiés des différences de composition du microbiote intestinal chez les nourrissons selon qu'ils soient nés par césarienne ou par voie naturelle . En effet, les enfants nés par voie vaginale présente un microbiote proche du microbiote vaginal et fécal de leur mère tandis que ceux nés par césarienne sont exposés à l'environnement hospitalier et au microbiote cutané de la mère (Penders et THIJSS et *al* , 2006) et (Biasucci et *al* , 2010).

Ces études ont montré que les enfants nés par voie basse ont une forte proportion de Lactobacillus et de Prevotella .Les enfants nés par césarienne présentaient une plus faible proportion de Bifidobactéries et Bacteroides fragilis comparé aux autres et étaient par contre d'avantage colonisés par Clostridium difficiles (Penders et THIJSS et *al* , 2006).

Le terme de la grossesse semble également jouer un rôle dans la mise en place du Microbiote intestinal. Les enfants nés prématurément ont un microbiote moins diversifié et les espèces anaérobies strictes semblent s'implanter plus tardivement que chez les nourrissons nés à terme.

Toutefois, cela pourrait être dû au fait que les pré-maturés naissent souvent par césarienne et restent hospitalisés plus longtemps avec souvent un traitement antibiotique.

3. L'alimentation :

a) Lait maternel et lait infantile

L'alimentation contribue aussi à l'instauration du microbiote. Des études se sont intéressées à la différence de composition du microbiote intestinal de nourrissons nourris au lait maternel ou avec des préparations infantiles.

Les enfants nourris au sein présentent un microbiote riche en *Bifidobactéries* et *Lactobacilles* et une proportion moindre d'*Escherichia coli* et de *Clostridium difficile* (Penders et THIJSS et al, 2006).

Les enfants nourris au lait infantile ont un microbiote plus complexe, les *Bifidobactéries* sont toujours très présentes mais en plus faible proportion que chez les enfants allaités et on retrouve une abondance importante de *Bacteroides*, *Clostridium* et *Staphylococcus*. (Marcille et al., 2004).

Le lait maternel, contrairement au lait de vache, est très riche en lactose. Le lactose entraîne une forte production d'acide lactique grâce au métabolisme microbien, ce milieu acide va favoriser la croissance des *Bifidobactérium* et *Lactobacillus*. Les oligosaccharides (prébiotiques) du lait maternel sont également bifidogènes. Le lait maternel est de plus naturellement riche en bactéries commensales telles que des *Staphylocoques*, *Streptocoques* et *Bifidobactéries*. Il a été observé que les enfants nourris au sein présentaient moins de risque de développer des diarrhées infectieuses et des allergies. Toutefois, les préparations infantiles tendent à se rapprocher de la composition du lait maternel, avec l'avènement du rôle du microbiote intestinal, on trouve désormais de nombreuses préparations enrichies en probiotiques ou prébiotiques pour favoriser la digestion des nourrissons et conférer à l'enfant nourri avec ces laits un écosystème intestinal proche de celui des enfants nourris au sein (Cibik et Marcille et al ., 2004).

LAIT MATERNEL	LAIT INFANTILE
Bifidobactéries +++	Bifidobactéries ++
LLactobacillus +++	Bacteroides +
Bactéroïdes +	Clostridium +
/	Staphylocoques +

Tableau 2 : composition du microbiote selon l'alimentation du nouveau né .

b) Alimentation de l'adulte

Lors de la diversification alimentaire, les différences de composition initiale du microbiote intestinal tendent à disparaître. Le microbiote va se complexifier avec notamment un enrichissement en *Bacteroïdes*, *Enterocoques*, et *Streptocoques*. On considère que le microbiote est « adulte » vers l'âge de 2 ans (Yatsunenکو et al., 14 June 2012).

Le microbiote reste assez stable dans le temps, chaque individu a une « signature » qui lui est propre. la notion d'entérotipe, caractérisé par l'abondance relative en *Bacteroïdes*(entérotipe 1), *Prevotella*(entérotipe 2) ou *Ruminococcus* (entérotipe 3).

L'entérotipe pourrait être lié aux habitudes alimentaires sur le long terme. D'après l'étude du Perelman School of Medicine de Philadelphie, un régime riche en graisses et protéines animales (Western diet) conduit aux entérotypes 1 et 3, tandis qu'un régime riche en sucre et carbohydrates (type régime végétarien) conduit à un entérotipe 2.

Une alimentation riche en fibres conduit à un microbiote riche, c'est-à-dire présentant une plus grande diversité et stabilité dans le temps.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Une étude de 2014 a montré que la composition du microbiote intestinal s'adaptait très rapidement au type de régime alimentaire. Pour cela il a étudié la composition du microbiote de 11 sujets qui passaient successivement d'un régime omnivore à un régime végétarien puis à un régime ne contenant que des produits d'origine animale. Le microbiote passait ainsi d'un entérotipe 2 pour le régime végétarien à un entérotipe 1 pour le régime carnivore. Ces données laissent à penser que l'on pourrait moduler notre microbiote intestinal avec notre alimentation (Lawrence et al., 23 January 2014).

4. L'environnement

L'environnement de l'enfant joue un rôle dans le développement de son microbiote, en effet il détermine l'exposition aux bactéries. Les procédures d'hygiène strictes dans les maternités pourraient être à l'origine d'une exposition diminuée de l'enfant aux microorganismes et entraînerait une colonisation retardée par les *Bacteroidetes* et *Bifidobacterium* (Campeotto, 2007).

Une étude a également mis en évidence qu'un nouveau-né ayant des frères et sœurs plus âgés présentait une abondance de *Bifidobactéries* plus élevée que les enfants uniques.

Une enfance dans un environnement de type ferme, avec présence d'animaux permettrait d'enrichir le microbiote et favoriserait la diversité (THIJS et al., 2006).

5. Exposition aux antibiotiques

L'antibiothérapie a pour effet délétère d'altérer considérablement le microbiote intestinal.

Une étude réalisée par Penders et al., 2006 a montré que l'administration d'antibiotiques chez l'enfant durant le premier mois de vie entraîne une diminution de l'abondance de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides fragilis*. De plus, cette altération du microbiote peut favoriser par la suite la colonisation par des espèces pathogènes opportunistes résistantes aux antibiotiques.

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Le microbiote intestinal est désormais considéré par la communauté scientifique comme un organe à part entière. Il se met en place dès les premières minutes de vie et deviendra une véritable signature individuelle stable au cours des années. À l'âge adulte, des traitements médicamenteux, ou un régime alimentaire ponctuel peuvent le modifier temporairement, mais notre écosystème bactérien a une aptitude à être résilient et à retrouver rapidement son état d'équilibre. Toutefois, de mauvaises habitudes alimentaires sur le long terme pourraient entraîner une modification durable du microbiote. Nous verrons en suivant que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans différentes fonctions physiologiques et qu'il peut également être impliqué dans certaines pathologies.

4. Les fonctions du microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal est un acteur à part entière de notre santé. En effet, les bactéries intestinales sont impliquées dans de nombreuses fonctions bénéfiques à l'hôte : fonctions nutritive et métabolique, protectrice et immunologique.

La figure ci-dessous représente les trois grandes fonctions du microbiote.

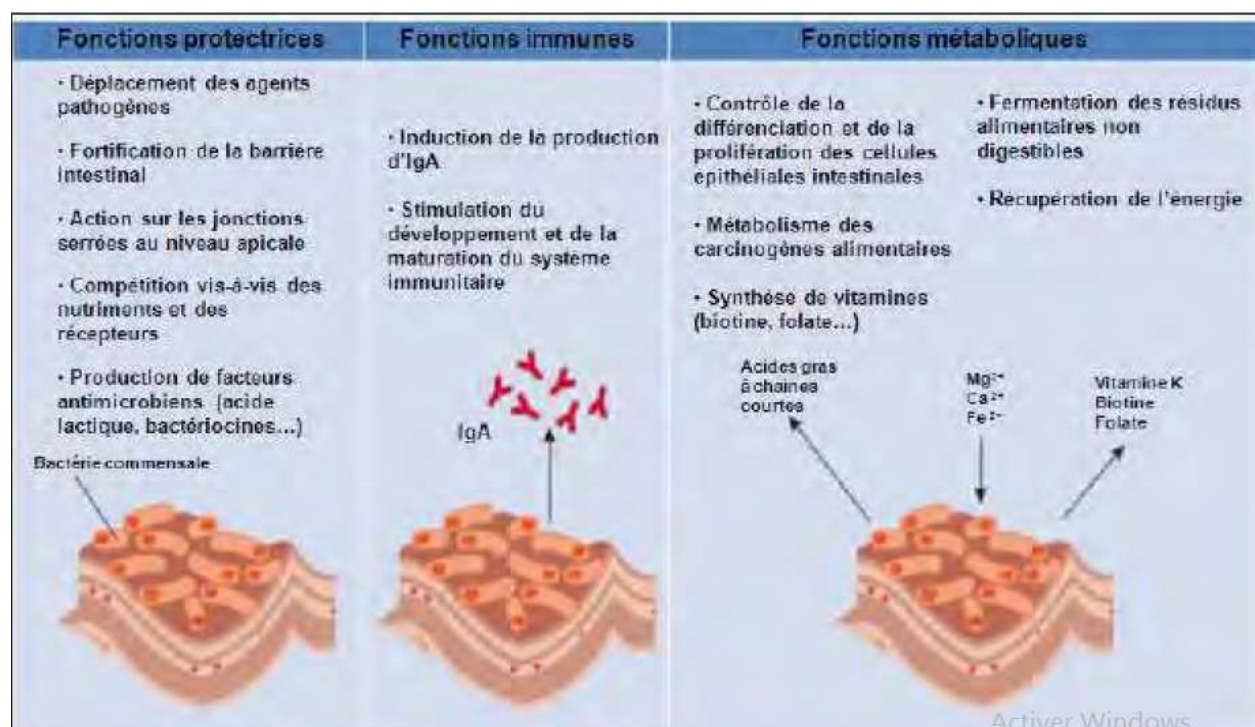


Figure 3: fonction du microbiote intestinal.(Ann M O'Hara and Fergus Shanahan;2006)

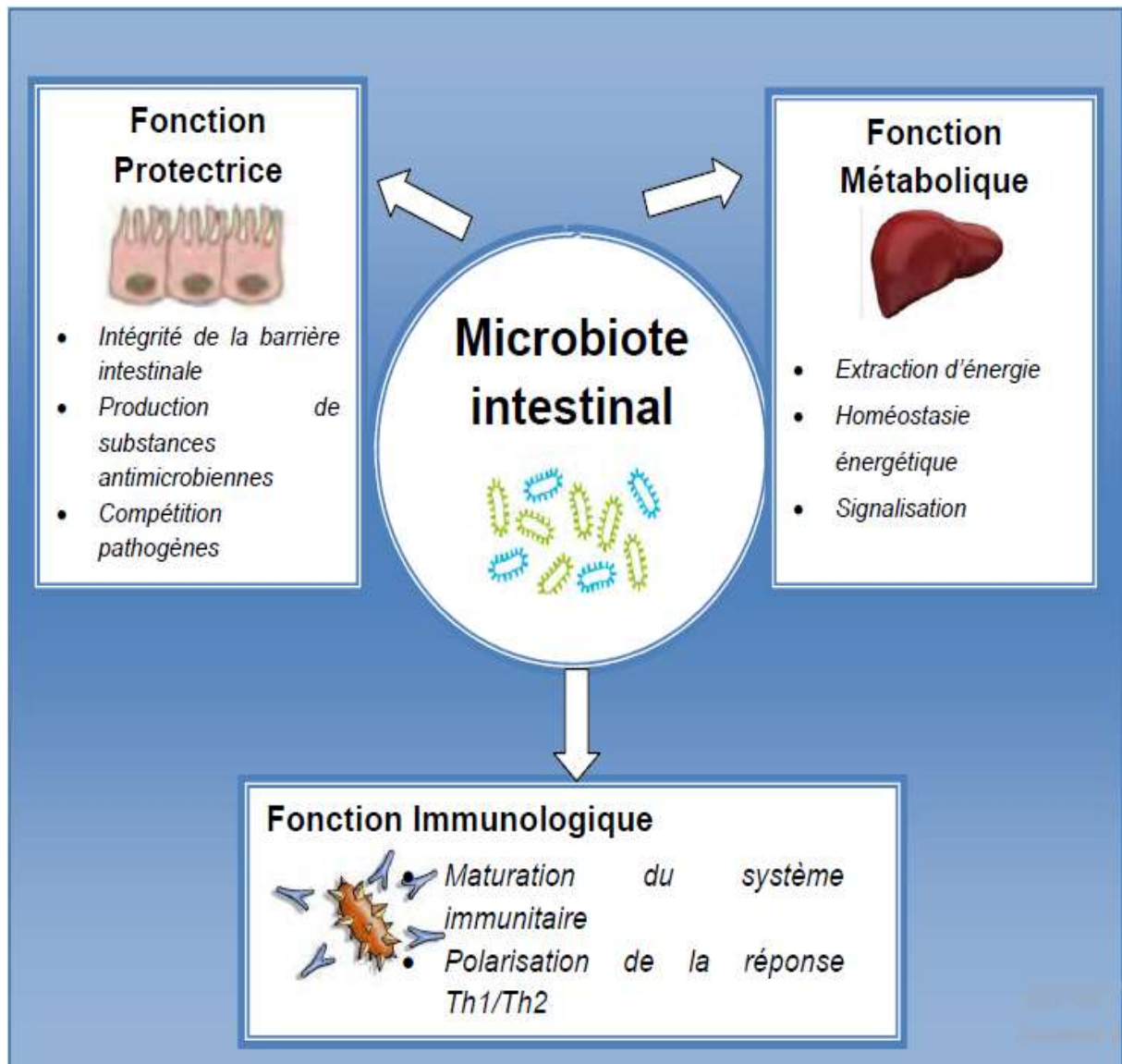


Figure 4 :fonction du microbiote intestinal .

IV/ Maladies, psychiatriques dysbiose et infections :

Dès 1882, Emil Kraepelin avait établi un lien entre infections et troubles psychiatriques. En effet, plusieurs séries de cas datant des XIX^e et XX^e siècles, portant sur des précédentes pandémies de virus respiratoires, faisaient état d'une augmentation dans la population générale de symptômes neuropsychiatriques tels que l'insomnie, l'anxiété, la dépression, les idées suicidaires et les symptômes psychotiques, lors de l'infection aiguë et de la période post-infection (Jiang et al., 2016).

Dès 1964, à la suite d'une épidémie de rubéole aux États-Unis, une augmentation de la prévalence de TSA de 0,05 % à 8–13 % a été révélée par Stella Chess (Hutton et al, 2016). Plus tard, une méta-analyse, regroupant au total plus de 40 000 sujets, a effectivement mis en évidence une augmentation du risque de TSA de 13 % en cas d'infection maternelle pendant la grossesse et de 30 % si cette infection a nécessité une hospitalisation (Jiang et al., 2016).

Parmi les causes infectieuses potentielles de maladies mentales, certaines étiologies bactériennes sont déjà identifiées. Tel est le cas des syndromes post-streptococciques associés à des troubles auto-immuns et neuropsychiatriques chez l'enfant, ou de la curieuse épidémie de troubles de la mémoire et de l'apprentissage, liée à l'infection par *Pfisteria piscida*, qui affecta les pêcheurs de l'estuaire de Chesapeake en 1996.

La diversité des agents infectieux peut combiner à l'installation de plusieurs maladies psychiatriques d'origine exogènes (virus) ou endogènes : c'est l'exemple des agents non pathogènes subissant des modifications structurelles et fonctionnelles qui conduisent au développement de formes pathogènes c'est l'exemple de certaines formes de microbiote de corps humain qui se transforment (bactéries ou champignons) et créent la dysbiose.

La dysbiose est une perturbation qualitative et quantitative de la composition du microbiote donnant lieu à un appauvrissement de la biodiversité. Un déséquilibre se crée entre les bactéries symbiotiques et les opportunistes au profit de ces derniers. L'altération de la diversité bactérienne en générale est à l'origine de nombreux troubles. L'ensemble du

Chapitre I : Synthèse bibliographique

microbiote participant à nombreuses fonctions physiologiques, l'altération de ce dernier engendre des répercussions sur l'ensemble de ses fonctions (Rajilic , 2007).

a) Cas de l'autisme

La dysbiose intestinale en psychiatrie a majoritairement été étudiée dans les troubles TSA des troubles neuro-développementaux.

- Les enfants souffrant d'autisme auraient dix fois plus des bactéries de type *Clostridium* que les sujets sains une augmentation des *Bacteroidetes* et *Desulfovibrio* et une diminution des *Firmicutes* et *Bifidobacterium*. Une augmentation de la perméabilité intestinale a été décrite dans l'autisme ainsi qu'une élévation des taux sanguins (LPS et IL6). Des taux élevés d'acide propionique, acides gras à chaîne courte produits par certaines espèces bactériennes (*Clostridia*, *Desulfovibrio*, *Bacteroidetes*) ont été retrouvés dans les fèces des enfants souffrants d'autisme.

Acide propionique pourrait avoir de multiples actions délétères sur le SNC :

- La synthèse et relargage de neurotransmetteur.
 - Le fonctionnement mitochondrial.
 - Action immunitaire liée à une neuro-inflammation.
- La diminution de l'acide gastrique a été associée à la croissance réversible du microbiote au niveau de l'intestin grêle (SIBO).
 - Les modèles animaux ont révélé qu'une administration d'acide propionique chez le rat créait des stéréotypies, des déficits cognitifs, des modifications électro-encéphalographiques et une diminution des interactions sociales. Ces données expliquent pourquoi certains auteurs ont proposé un traitement antibiotique à des enfants souffrant d'autisme afin d'améliorer non seulement les symptômes gastro-intestinaux mais aussi les syndromes autistiques. L'administration d'un antibiotique peut toutefois avoir des conséquences sévères (sélection de souches résistantes, colite à *Clostridium difficile*, entre autres) et l'existence d'une pathologie gastro-intestinale spécifique de l'autisme reste un sujet controversé à ce jour (Pulikkan , 2017).

Chapitre I : Synthèse bibliographique

La recherche également prouvé que les facteurs environnementaux tels que : des virus qui peuvent jouer un rôle en entraînant l'autisme. Les infections qui semblent être causal liées au développement de l'autisme¹ comprennent encéphalite provoquée par :

- Rougeole.
- Rubéolecongénitale.
- Virus herpès simplex.
- Oreillons.
- Varicelle.
- Virus de la furtivité.

Le virus de rubéole était la cause connue de l'autisme. On a trouvé plus tard que la rougeole et les virus d'oreillons peuvent entraîner l'encéphalite qui peut avoir comme conséquence d'autisme plus tard. Donc les infections peuvent affecter le fœtus dans l'utérus de la mère (Megson, 2000 et Rosales, 2002 et Ratajczak ,2011) .

b) Cas de la Schizophrénie

Une analyse comparent les marqueurs de translocation bactérienne (CD 14 soluble ; la protéine de transport LPS) chez les patients souffrants de schizophrénie à révélé qu'une séropositivité pour CD 14 étaient associé à un risque plus élevé de schizophrénie. Ils sont conclus que les profils de marqueurs de translocation bactérienne produisaient des résultats discordants et complexes qui pouvaient refléter les perturbations d'un système immunitaire déséquilibré chez les patients souffrants de schizophrénie (Kohler et al ., 2013).

Plusieurs études ont montré une incidence plus élevée de la schizophrénie chez les personnes nées à la fin de l'hiver ou au début du printemps. Cette observation peut être mise en relation avec les épidémies de grippe survenant à l'automne. Si la mère contracte une grippe durant le deuxième trimestre de sa grossesse, période de migration neuronale dans le cortex, le virus de la grippe (influenza) pourrait affecter le développement du cerveau fœtal. Par ailleurs, les femmes souffrant de carence nutritionnelle sévère au cours du premier trimestre de grossesse doublent leur risque de donner naissance à un enfant qui développera plus tard la schizophrénie. Ces altérations cérébrales

Chapitre I : Synthèse bibliographique

pourraient aussi expliquer les symptômes neurologiques discrets notés au cours de l'enfance comme signes précurseurs de schizophrénie (Withers , 2019).

Chapitre II

Matériels et méthodes

Chapitre II : Matériel et méthode :

**** Objectif de travail :**

L'objectif de notre travail était de Chercher une corrélation entre les infections fongiques et la sévérité de l'autisme et de la schizophrénie ; par la recherche des champignons dans le sang par hémoculture et dans les urines.

Malheureusement à cause de confinement on pas pu réaliser notre projet de recherche. Pour la partie pratique de ce mémoire on a opté pour la présentation d'un article qui traite une problématique proche de la notre.

****L'article choisi :**

« Dysbiotic microbiota in autistic children and their mothers: persistence of fungal and bacterial wall-deficient L-form variants in blood »

Il a été publié le 16 septembre 2019 par N. Markova dans le journal « Scientific Reports ».

OPEN

Dysbiotic microbiota in autistic children and their mothers: persistence of fungal and bacterial wall-deficient L-form variants in blood

Received: 4 March 2019
Accepted: 31 August 2019
Published online: 16 September 2019

N. Markova

Based on our hypothesis for existing microbiota of wall-deficient variants (L-forms) in human blood, we created an innovative methodology, which allowed for the development of L-form populations from blood of all investigated people. In contrast to healthy controls, blood L-forms from autistic children and their mothers converted under appropriate conditions of cultivation into detectable opportunistic bacteria and fungi, a process demonstrated by light and transmission electron microscopy. It can be distinguished into two types of states – “eubiotic” blood microbiota in healthy individuals, and “dysbiotic” in autistic children and their mothers. Remarkably, the unifying finding for autistic children and their mothers was the presence in blood of wall-free variants from life-cycle of filamentous fungi. Increased specific IgG, IgM and IgA, together with typical mold growth were a decisive argument for proven presence of *Aspergillus fumigatus* in almost all of the autistic children. As it was demonstrated in our previous study, filterable L-forms can be transmitted by vertical pathway from mother to child before birth. Thus, it can be suggested that autistic children may be born already colonized with fungi, while a “silent aspergillosis” could contribute or even be a leading cause for neurodevelopmental disorders in the early childhood.

Host microbiota can have a great impact on immune system and health^{1,2}. Recently we reported about the presence of cell wall deficient bacterial variants (L-forms) in human blood. On the basis of known facts about their unique biology and persistence ability, as observed in our studies and those of other authors, we created a concept of blood L-form microbiota, which leads to novel insights with relevance to the human health or disease^{3–6}. Dominguez suggests that L-forms play a role in persistence and human pathology^{7,8}. Beliefs that L-form microbiota may influence the host immune system and contribute to systemic inflammations, open new alternatives for understanding human pathophysiology as well as the pathogenesis of diseases with unknown origin.

Autism belongs to the group of neurodevelopmental disorders which are diagnosed mainly during early childhood. Centers for Disease Control and Prevention in the United States report a dramatic increase in autism's prevalence by 15 percent (1 in 59 children, respectively 1 in 37 boys and 1 in 151 girls) for 2018⁹. Despite intense research work concerning pathogenesis of autism, the factors causing or influencing this state remain unclear. It is assumed that appearance of autism can depend on exposure to some endogenous or exogenous influence, be it infection or some chemical or physical agent¹⁰. Among the studied and discussed factors are immunological abnormalities, systemic infections and inflammations during the perinatal period or the period of early childhood^{11–13}. Whether neurodevelopmental disorder in autistic children is primary per se or is a consequence of unrecognized persistent infections of fungal or bacterial origin, is not clear. Systemic microbial persistence can be suspected to be a contributing factor to autism but the causing microbes are difficultly proven with conventional approaches. That is why their presence and significance have often been questioned. Cell wall deficient variants (L-forms), both of bacterial or fungal origin may be suspected as possible persisters which can play role in these

Institute of Microbiology, Department of Infectious Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev str. 26, Sofia, 1113, Bulgaria. Correspondence and requests for materials should be addressed to N.M. (email: nadya.markova@gmail.com)

Chapitre II : Matériels et méthodes

I. Introduction :

Le microbiote joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation de système immunitaire et qui désigne une communauté complexe des microorganismes (bactéries et champignons). Une étude publiée par le même auteur avait montré que le sang et les urines des enfants autistes sont infectés par des formes atypiques de champignons et de bactéries (tableau 5)

ASD Patient	Age	Gender	Blood isolates				Urine isolates
			Bacterial cultures	Yeast cultures	Filamentous fungi -fungal elements in broths (+) -isolated culture (*)	<i>Aspergillus fumigatus</i> -specific IgG;IgM; IgA (Ref. titer < 1:80)	Bacterial and yeast cultures
1/156	99 y.o.	m	<i>Enterococcus agglomerans</i>	<i>Candida parapsilosis</i> <i>Cryptococcus albidus</i>	(+) (*)	(1:160)	ND
2/158	44 y.o.	m	<i>Rhizobium radiobacter</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	(+) (*)	(1:640)	ND
3/160	111 y.o.	f	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	(+) (*)	(1:320)	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Rhodotorula mucilaginosa</i>
4/162	112 y.o.	m	—	<i>Candida parapsilosis</i>	(+) (*)	(1:640)	—
5/164	99 y.o.	m	—	<i>Candida parapsilosis</i>	(+) (*)	(1:320)	ND
6/178	55 y.o.	m	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Cryptococcus albidus</i>	(+) (*)	ND	ND
7/180	44 y.o.	m	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Morganella morganii</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	(+) (*)	(1:320)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Candida parapsilosis</i>
8/182	44 y.o.	f	—	—	(+) (*)	(1:160)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus faecalis</i>
9/185	44 y.o.	m	—	—	(+) (*)	(1:320)	—
10/188	33 y.o.	m	—	—	(+) (*)	(1:640)	ND
11/190	44 y.o.	m	—	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	(+) (*)	(1:160)	—
12/194	66 y.o.	m	<i>Chryseobacterium indologenes</i>	—	(+) (*)	(1:320)	<i>Proteus mirabilis</i>
13/197	66 y.o.	m	—	—	(+)	(1:80)	<i>Acinetobacter spp.</i>
14/199	33 y.o.	m	<i>Brevibacterium casei</i>	—	(+) (*)	(1:160)	ND
15/201	112 y.o.	m	<i>Aeromonas sobria</i>	—	(+) (*)	(1:640)	<i>Aggregatibacter segnis</i>

Table 1: Isolation of bacterial and fungal cultures from blood and urine of children with autism spectrum disorders (ASD). ND – not done; (+)-observed fungal elements; (*)-isolated cultures. (N.Marcova ; 2019)

L'autisme appartient au groupe des troubles neurodéveloppementales diagnostiqués pendant la petite enfance. Les facteurs qui causent cet état restent flous, parmi les facteurs étudiés et discutés figurent les anomalies immunitaires, les inflammations pendant la période périnatale ou la période de la petite enfance. Il n'est pas clair si le trouble neurodéveloppemental chez les autistes est une conséquence d'infection persistante non reconnue d'origine fongique ou bactérienne, des variants déficients en paroi cellulaires(formelle)qui peut être d'origine bactérienne ou fongique pouvant jouer un rôle dans ces infections.

II. Objectif d'étude de l'article :

Cette étude a plusieurs objectifs :

- *Isolation des souches (forme L) de sang ou des urines d'enfant autiste, de leurs mère et les personnes sains.*
- *Observation des souches fongiques par microscope électronique et transmission.*
- *Analyse et identification des souches fongiques par la méthode MALDI Tof- MS.*

Materiel et méthode :

Dans cette étude un total de 30 patients (15 enfants autistes âgés de «3 à 12 ans »et leurs mères de « 30 à 47 ans »et 6 personnes sains (témoins) .Dont l'identification a été validée par MALDI Tof MS et ont été analysé à l'aide d'un microscope électronique à transmission .

Les échantillons ont été obtenus par prélèvement de sang de manière aseptique sur tous les personnes étudiées à l'aide de tube vacutainer K2E-EDTA.

A/ Isolement de la formeL sanguin et conversion en cultures fongique :

******Dans cette étude une méthode innovante a été utilisée pour la culture, c'est une méthode spécifique pour ne pas passer à côté de la détection de ces forme atypique de bactéries et de champignons qui sont appelées : les formes L.

- Isolement s'effectué par deux protocole : -Classique ET
-Filtration.

******La Lyse sanguin est_réalisée par l'eau distillée stérile à un rapport v/v fixé strictement pendant 30 minutes d'exposition à un T° ambiante.

a) Le protocole classique :

L'incubation des aliquotes d'échantillons lysés dans des tubes avec tryptique soy broth (TSB).

Incubation : T° 37, le temps: 72heure.

b) Le protocole de filtration :

Après culture dans le bouillon et l'incubation de 72 heures. les TSB sont filtrés à travers un filtre bactérien avec une taille de pore de 0,2 µm.

incubation : les filtres sont incubés à T°37, le temps : 72 heures dans trois variantes de bouillon de milieu .

-Le milieu 1 : TSB.

-Le milieu 2 : TSB+ Gentamycine à 100 µg / ml et bouillon SabouraudDextrose .

- Le milieu 3 : SDB+ Chloramphénicol à 50 µg / ml.

* des filtres sont parallèlement plaqués sur trois milieux semi solide :

-Le milieu 1 : TSA.

-Le milieu 2 : TSA avec gentamycine à 100 µg / ml.

-Le milieu 3 : Sabouraud Dextrose Agar (SDA)+ chloramphénicol à 50 µg / ml.

*La solidification des milieux semi solides avec l'agar (Fluca) 0,8% .

(TSB et TSA ont été incubés à 37 ° C, tandis que SDB et SDA à 25 ° C).

B/ Identification des souches fongiques par MALDI TOF- MS :

La spectrométrie de masse est utilisée en chimie depuis de nombreuses années mais sa première application à l'identification bactérienne remonte à 1975 (Anhalt et Fenselau 1975). Dans les années 80 et 90, le développement de diverses techniques de désorption/ionisation et notamment des techniques d'ionisation « douces » comme le matrix assisted laser desorption ionisation (MALDI) ou l'ionisation « electrospray » (ESI) ont permis l'analyse de protéines intactes. La spectrométrie de masse « Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time Of Flight » (MALDI-TOF) est une technique couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice et un analyseur à temps de vol. L'instrument est composé de trois éléments fonctionnels : une source d'ionisation, pour transférer les ions

Chapitre II : Matériels et méthodes

moléculaires de l'échantillon dans l'analyseur, un analyseur de masse, pour séparer les ions en fonction de leur ratio masse / charge (m/z) et un détecteur. La technique MALDI permet de générer majoritairement des ions à une seule charge. Les analyseurs de masse TOF sont utilisés depuis de nombreuses années pour l'identification microbienne car ils permettent une analyse rapide et peuvent être miniaturisés, de plus, ils sont bien adaptés à l'ionisation de type MALDI. Pour l'analyse, les échantillons biologiques sont mélangés à une matrice qui va permettre la cristallisation de l'échantillon. La matrice est composée de petites molécules acides ayant une forte capacité d'absorption, pour transmettre l'énergie de la source d'ionisation aux molécules de l'échantillon (Fenselau et Demirev 2001). Les deux matrices les plus utilisées pour l'analyse d'échantillons fongiques sont l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque (DHB) et l'acide α -cyano-4-hydroxycinnamique (CHCA), car elles sont appropriées pour l'analyse de molécules ayant une masse comprise entre 5000 et 20000 Da comme les protéines ribosomales. La plupart des microorganismes peuvent être analysés sans lyse cellulaire préalable car l'exposition à l'acidité de la matrice permet de lyser les cellules. Cependant, certains organismes comme les champignons filamenteux ayant une paroi épaisse et résistante(JP Latgé, 2007), il est préférable de passer par une étape d'extraction (impliquant généralement un traitement à l'acide formique et à l'acétonitrile) avant l'analyse par spectrométrie de masse. Lors de l'analyse , la matrice va absorber l'énergie du laser.

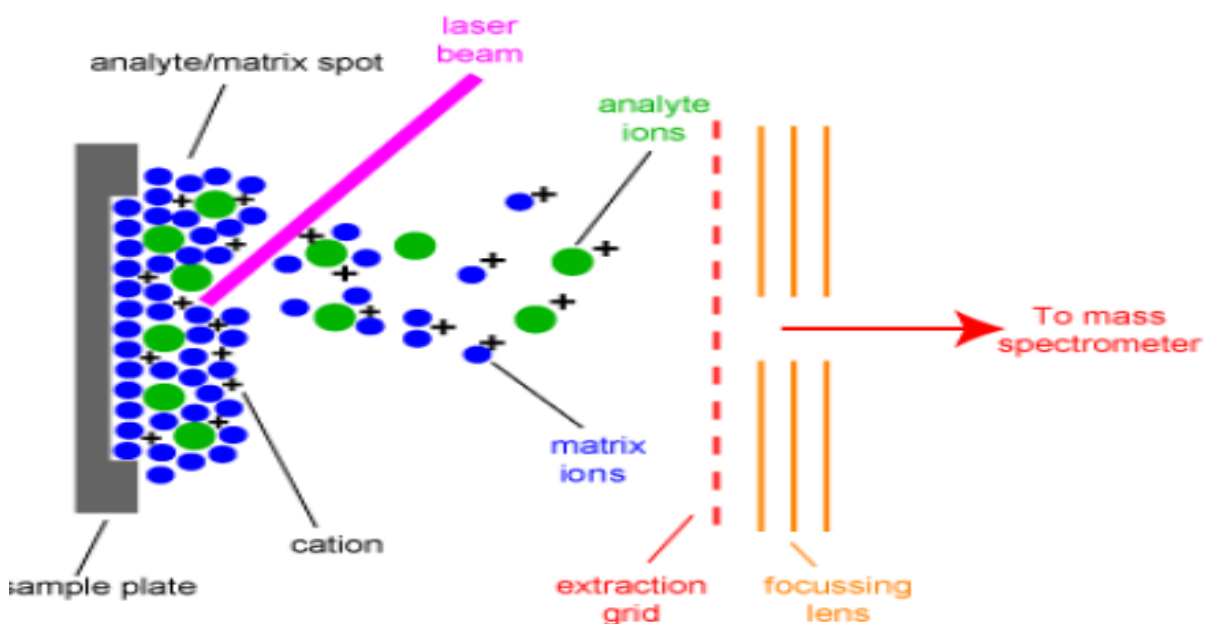
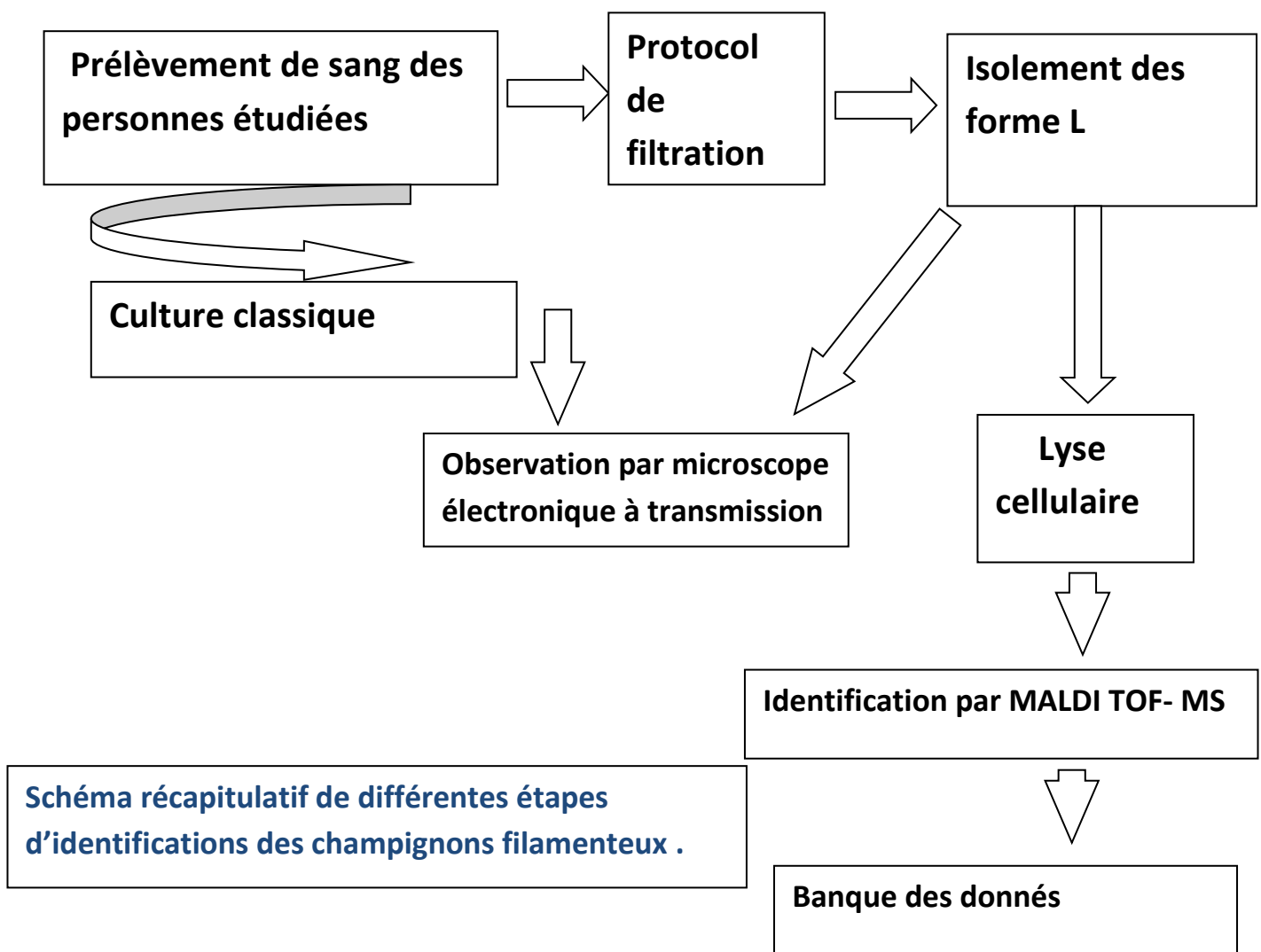


Figure1 : principe de la méthode de Maldi-tof (Fenselau et Demirev 2001)

C/ Banques de données:

La réalisation des banques de données doit prendre en compte les variations de spectres afin de développer une stratégie fiable permettant une identification précise. Deux stratégies principales existent. La première consiste à créer une banque de données dans laquelle, pour une espèce donnée, l'essentiel des pics de plusieurs souches est conservé. Dans ce cas c'est la grande similitude entre le spectre de la bactérie à identifier et celui d'une souche dans la base de données qui permettra d'identifier l'espèce à tester. La seconde stratégie a pour objectif de sélectionner et de ne retenir que les pics spécifiques d'espèce, pics constants ayant une intensité relative élevée. Le spectre de la souche à tester est alors comparé aux pics spécifiques retenus dans la banque de données. Dans cette approche, le nombre de pics est plus restreint. La première stratégie impose d'avoir un très grand nombre de souches par espèce dans la banque de données à l'inverse de la seconde.

📖 Tous ces étapes de la partie matériel et méthode sont organisée dans le schéma récapitulative ci-dessous :



Chapitre III

Résultats et Discussions

Résultats et discussion :

A/ Résultats :

La récupération des cultures fongiques à partir de sang est basée sur l'utilisation d'un protocole spécifique :

- Assurant l'adaptation et le développement des formes déficientes en paroi dans des milieux approprié (SDB et SDA) jusqu'à la régénération de leur structure murale (récupération de leur paroi).

L'observation d'éléments fongiques dans des préparations à partir de milieux liquides par microscopie directe fournit les premiers signes de présence fongique dans le sang d'enfants autistes et de leurs mères.

Dans les milieux liquides, les cellules protoplastiques reconnues de forme sphérique, ovoïde ou irrégulière en forme de triangle de certaines bourgeonnaient. Comme la montre la figure 9.

Les cellules protoplastiques bourgeonnées déclenchent un processus de restauration de la paroi cellulaire ou elle se convertissent en une phase mycéliennes.

Formant des hyphes cloisonnés à partir de plusieurs locus ou un grand mycélium amorphe asepté avec vacuole .

Les conidies isolée ou en groupe germé produisant des tube puis des hyphes.

D'autre découvertes intéressantes ont été basés sur le développement des structures essentiels de survie dans des conditions spécifiques est la fructification fermés de type cleistothecium. Ces corps sont appelés cleistocarpe constitué par des asques à disposition dispersée qui forme des ascospores par un processus connu sous le nom de formation de cellule libre.

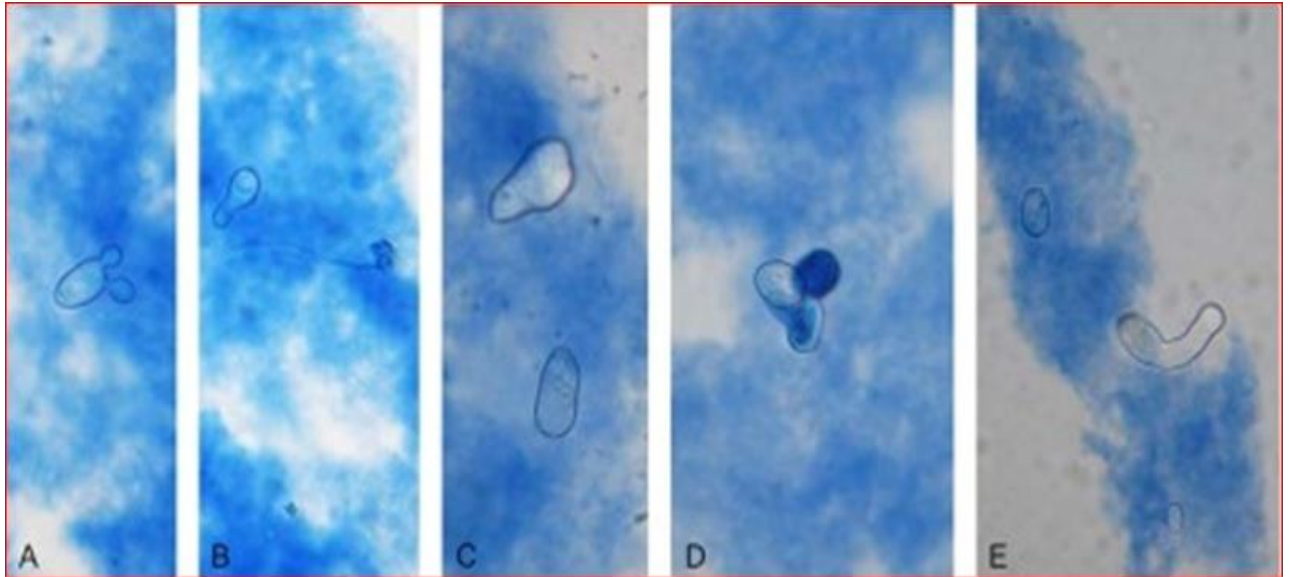
L'ascoscarpe mature d'*Aspergillus* est un corps rond d'environ 100 à 200 um de diamètre.

Dans le cas de croissance « d'*Aspergillus fumigatus* » sur le milieu semi solide chez tous les enfants autistes et leurs mères ils ont trouvé des éléments morphologiques du cycle de vie des champignons filamenteuse lors d'observation par microscope électronique à transmission.. Il est à noter que les éléments fongiques, cultivés à partir du sang, étaient initialement des variantes déficientes par la paroi.

La morphologie et l'ultra structure des champignons filamenteux en milieu liquide a été examinée par microscopie électronique à transmission. on voit des corps L denses aux électrons de différentes tailles, ainsi que de très petites formes granulaires d'un diamètre d'environ 100 nm, appelées «formes filtrables» Remarquablement, TEM a permis de reconnaître des nanoparticules de taille inférieure à 50 nm. Comme le montre la Fig. 6F, ces particules étaient abondamment présentes dans la population cellulaire observée, formant même quelque part des couches denses. Une TEM de population de forme L à partir du sang

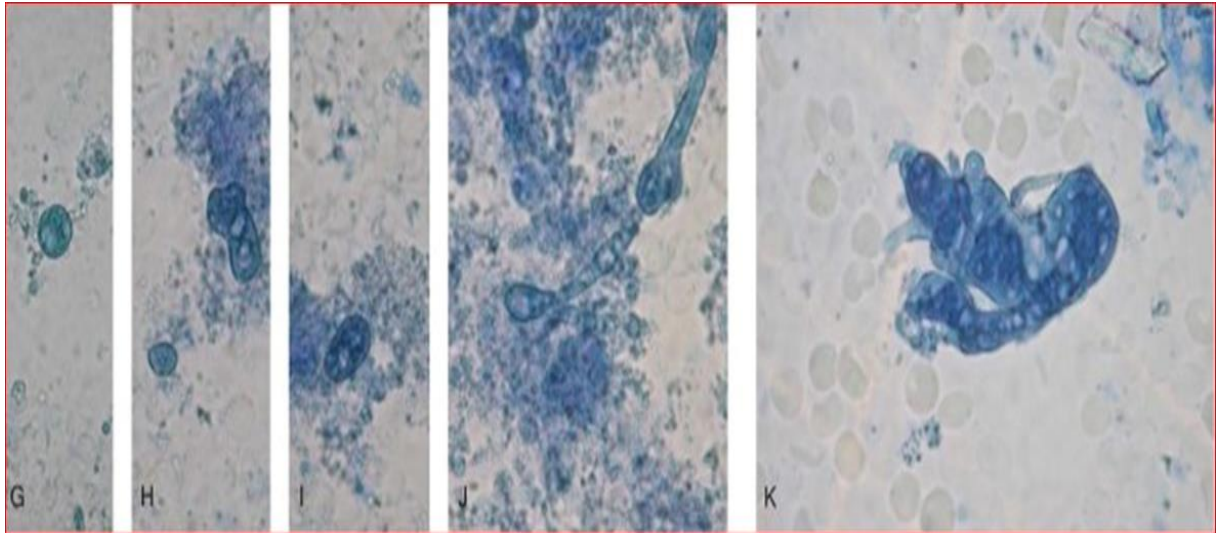
Chapitre IV : Résultats et discussions

d'une personne en bonne santé (C6 / 157) a été réalisée comme témoin. Des corps L sphériques ont été observés mais aucune autre découverte morphologique d'origine fongique (structures semblables à des asques et nanoparticules) n'a été détectée.



Figure(A E) 2 : Observation des éléments fongiques du cycle de vie des champignons filamenteux dans la SDB à partir du sang d'enfants autistes et de leurs mères.





Figure(F K) 3: Processus de restauration de la paroi et de conversion en phase mycélienne. Grossissement: 1000x.



Figure 4 : formation des hyphes à partir des locus .

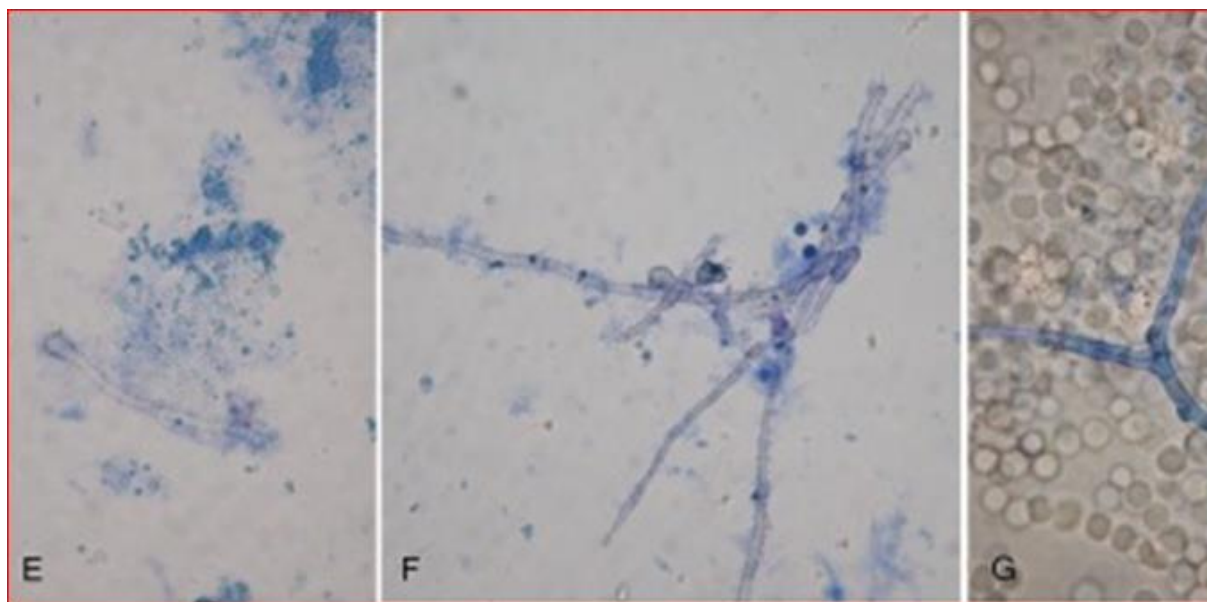


Figure (E -G) 5: Germination des conidies et formation des hyphes .

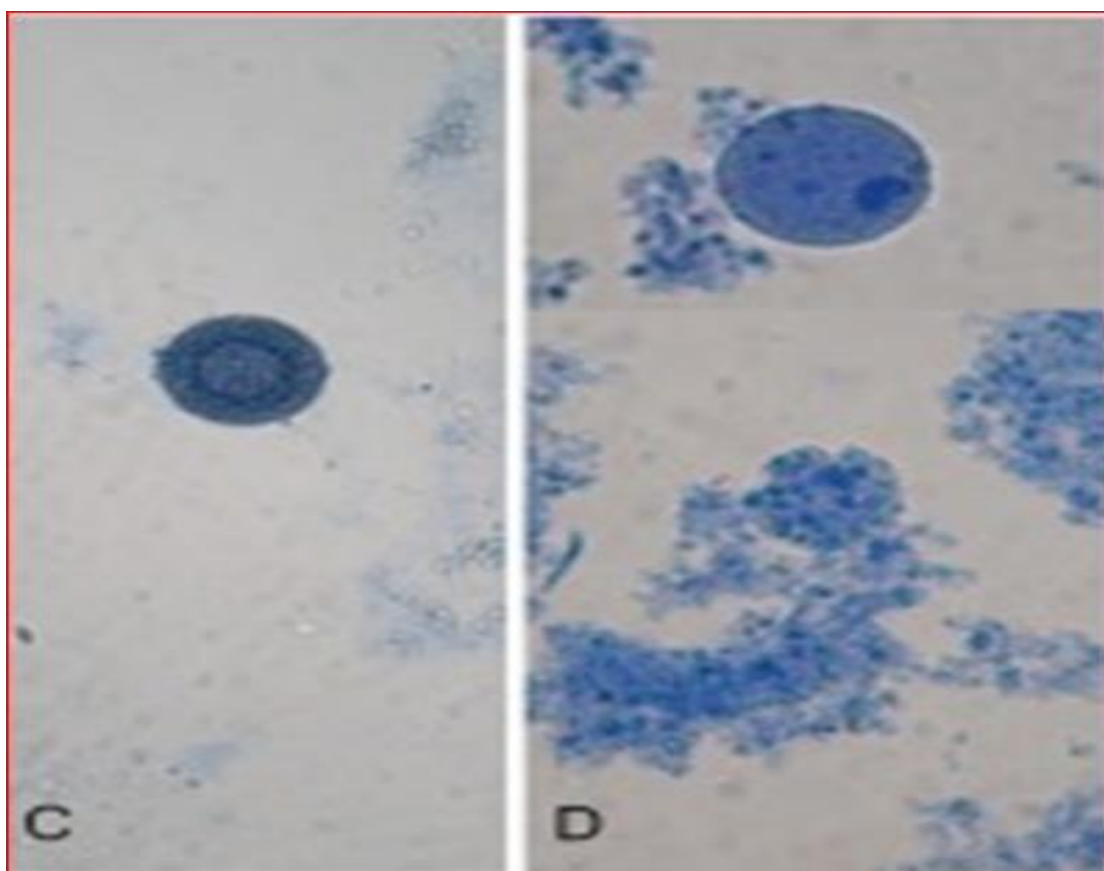


Figure (C_D) 6: Organe fructifère de type cleistothécie.

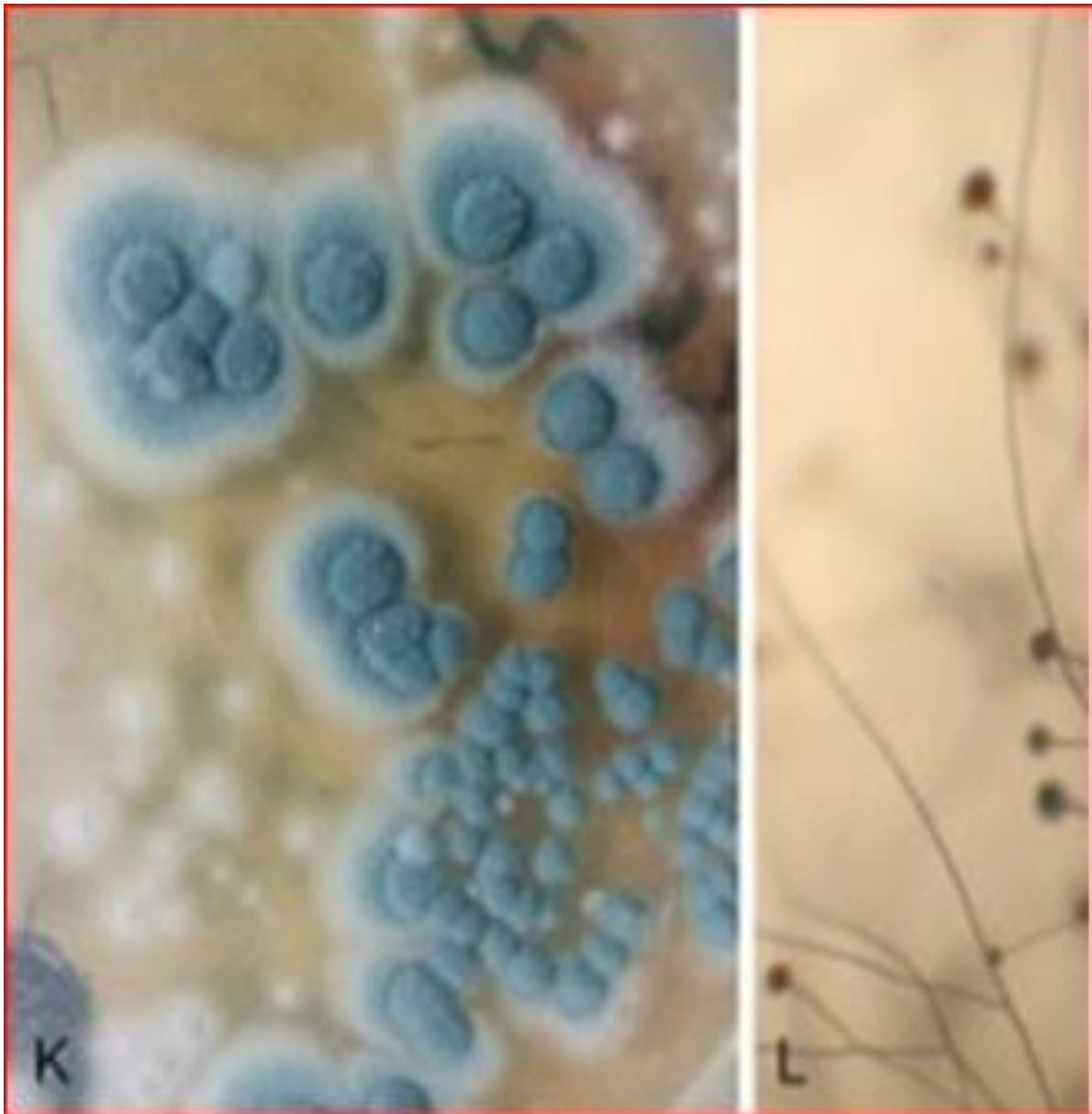


Figure (K L) 7 : croissance de colonies d' *Aspergillus fumigatus* avec des conidiophores typiques. Grossissement: - 200x.

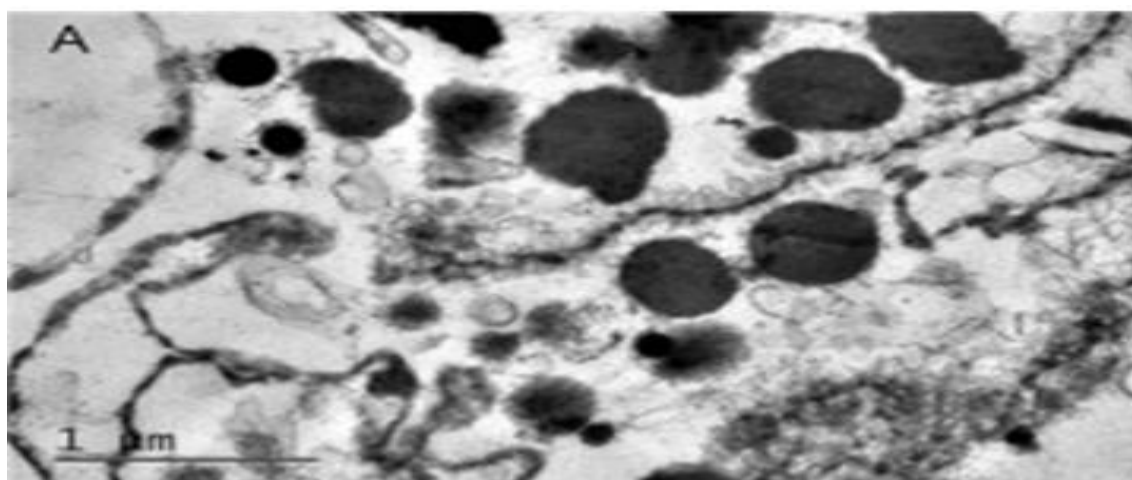
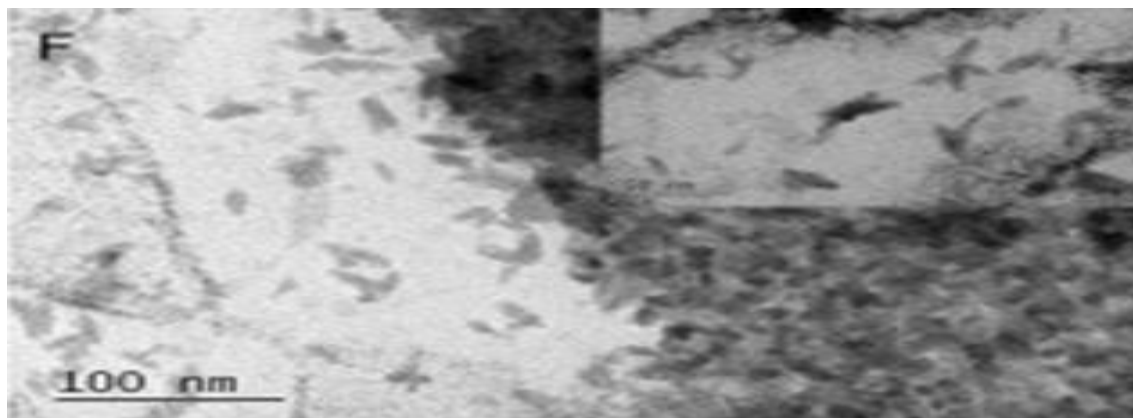


FIGURE 8: Morphologie de l'ultrastructure de la population microbienne en développement lors de la culture du sang d'un enfant avec TSA en SDB.

B/ Discussion:

Dans l'étude présentée dans ce mémoire il a été constaté que, les formes L sont capables de se convertir dans des conditions de culture appropriées en champignon opportuniste détectable. Ainsi l'étude sur les enfants autistes et leurs mères était une démonstration de microbiote sanguin prouvé par l'isolement et l'identification des espèces fongiques opportunistes. En effet la grossesse peut être une étape clé pour l'entrée des formes L fongiques de la mère à l'embryon par la transition placentaire.

Chez les enfants autistes et leurs mères ils ont soupçonné un phénomène de « colonisation fongique » ou « infection silencieuse » ; ou les porteurs ne présentent aucun symptôme requis pour un diagnostic clinique. Il est essentiel de noter que dans le cas de mère ; l'invasion fongique et la colonisation se produisent à l'âge adulte ; contrairement aux enfants autistes ; la « l'infection fongique silencieuse » est un état de premier plan pendant la petite enfance et peut fortement influencer le développement du système immunitaire et nerveux.

L'observation morphologique n'est pas suffisante pour prouver la persistance microbienne dans le sang ; cependant elle est très difficile à atteindre par les méthodes de routine utilisées dans les laboratoires microbiologiques standard. Dans cette étude ils ont utilisé pour l'identification des champignons filamenteux : la spectrométrie de masse (MALDI-TOF MS).

D'après les connaissances accumulées sur les variantes fongiques déficientes en paroi cellulaire Mattman estime que cette déficience étant comme un événement naturel ou induit par des agents antimicrobiens, Doming suggère que les formes L ont un potentiel de croissance illimité en fonction du stimulus reçu elles sont caractérisées comme des cellules indifférenciées et multipotentes.

Le développement de forme protoplastique, sphérique dans un milieu liquide peut également être observé ainsi que des éléments d'un cycle de vie de champignons filamenteux conidies et hyphes.

Les métabolites fongiques échappent à la défense de l'organisme ; l'*Aspergillus fumigatus* libère de la gliotoxine pour supprimer le système immunitaire (la gliotoxine est un inhibiteur de l'activation des lymphocytes T et la phagocytose des macrophages ; ainsi que l'apoptose des monocytes et des cellules dendritiques). Les sous-produits du métabolisme des champignons filamenteux (*Aspergillus fumigatus*) sécrètent des enzymes et des protéines en grandes quantités et peut générer des nanoparticules de manière extracellulaire. N. Macrova a démontré qu'une abondance des nanoparticules a été trouvée chez un enfant atteint de TSA ; mais pas chez une personne en bonne santé .

Les nanoparticules fongiques peuvent être des matériaux qui lient les métaux toxiques tels que : AL – Sb – Ba – Hg – Pb – Cd et Tl . De plus les nanoparticules possèdent la propriété de pénétrer un grand nombre d'organes et ainsi augmenter les effets toxiques des métaux lourds

Chapitre IV : Résultats et discussions

Il est intéressant de noter que la découverte d'éléments fongiques et le développement d'une culture micellaires chez des patients étaient corrélé à une augmentation de titre d'anticorps spécifique contre l'*Aspergillus Fumigatus* (IgG ,IgA , IgM) .

La relation entre la production de nanoparticule à partir d'*Aspergillus fumigatus* et les niveaux élevés des métaux lourds détectés chez les enfants autiste est un phénomène qui mérite une enquête plus approfondie afin de déchiffrer la pathogénèse.

Conclusion

CONCLUSION

Conclusion :

En conclusion, des variantes déficientes en paroi cellulaire de bactéries opportunistes et de champignons ont été récupérées dans le sang d'enfants autistes et de leurs mères. Des pathogènes convertis dans des conditions appropriées de culture en bactéries et champignons détectables. Le résultat unificateur pour les enfants autistes et leurs mères était la présence dans le sang de variantes sans paroi du cycle de vie d'*Aspergillus fumigatus*, un phénomène de «colonisation» fongique ou «infection silencieuse». On peut supposer que les enfants autistes peuvent naître avec une colonisation fongique acquise des mères par voie trans-placentaire. L '«aspergillose silencieuse» peut fortement influencer le développement des systèmes immunitaire et nerveux pendant la petite enfance et être une cause majeure de troubles neuro-développementaux.

Un domaine prometteur pour de futures recherches est le développement de critères d'évaluation personnalisée du microbiote sanguin et de dépistage précoce de la colonisation microbienne chez les nouveau-nés et leurs mères, ainsi qu'une approche sélective du traitement et des soins de ces nouveau-nés afin de prévenir le développement de l'autisme.

Référence Bibliographique

A

- A Fattorusso et al ; Trouble de spectre autistique et microbiote intestinal ; 2019 .
- A Eltokhi et al ; la dérégulation de la taille synaptique comme lien possible entre la dysbiose du microbiote intestinal et les troubles neuropsychotiques ; 2020.
- Amy Orben ; The Effects of Social Deprivation on adolescent Development mental Health; Public Health Emergency Collection ; 2020
- Ann M O'Hara and Fergus Shanahan. The gut flora as a forgotten organ.EMBORep. 2006 Jul; 7(7): 688–693.doi:10.1038/sj.embor.7400731.
- Arlington, VA ; Diagnostic and statistical manual of mental disorders; American Psychiatric Association; . 5th ed. 2013.

B

- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage.Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Nov 2;101(44):15718-23. Epub 2004 Oct 25.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI, Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice.Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jan 16;104(3):979-84.
- Barrer Laurence, *Evolution de processus autistiques au travers du psychodrame psychanalytique à médiations* , Revue de Psychothérapie Psychanalytique de groupe 2010 ; 55-2 : 89-101
- Barton ML, Dumont-Mathieu T, Fein D. Screening young children for autism spectrum disorders in primary practice. J Autism Dev Disord. 2012;42(6):1165–74.
- Belteghi C ; Enterococcus Faecium Strains characterization through polymorphism study of VNTR Loci ; 2008.
- Biasucci G1, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. Early Hum Dev. 2010 Jul;86 Suppl 1:13-5. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004. Epub 2010 Feb 4

Référence bibliographique

- Bonaz B. Communication entre cerveau et intestin. Rev Med Interne ; 2010.
- Boud , Patrick , contribution à histoire du concept de schizophrénie ; 2003.
- Bruno Bonaz , Thomas Bazin and Sonia Pellissier ; *The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut Brain Axis* ; 7 Feb 2017.
- Bry,L, P.G.Falk,T. Midtvedt&J.I Gordon. A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem. 1996 Science, 273,1380-3.
- B.S. Kim, Y-S. Jeon, and J. Chun, « Current Status and Future Promise of the Human Microbiome », *PediatrGastroenterolHepatolNutr*, vol, 16, no, 2, pp. 71-79, Jun. 2013.
- BURSZTEIN. C. « NEUROPSYCHIATRIE DE L'ENFANCE ET DE L'ADOLESCENCE » 2001,vol.49, no 2, p. 96-107.

C

- Campeotto, F., A. J. Waligora-Dupriet, F. Doucet-Populaire, N. Kalach, C.Dupont& M. J. Butel (2007) "Establishment of the intestinal microflora in neonates".*GastroenterolClinBiol*, 31, 533-42.
- Cantarel BL, Lombard V, Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. PLoS One 2012 ; 7 : e28742.
- Careaga M, Mural T,Bauman MD Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder : From Rodents to Nonhuman and Human Primates. Biol Psychiatry 2017, 81 (5) :391-401.
- CDU-HGE. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Microbiote et immunité intestinale. Elsevier Masson, Octobre 2014.
- C.Fenselau , PA Demiver ; Caractérisation des microorganisme intacts par spectrométrie de masse MALDI ; Revues de Spectrométrie de masse ; 2001 .
- C G Kohler et al ; Traitement des émotions dans la schizophrénie ; 2013.
- Cherbuy C, Honvo-Houeto E, Bruneau A, Bridonneau C, Mayeur C, DuéePH,Langella P, Thomas M. Microbiota matures colonic epithelium through a coordinated induction of cell

Référence bibliographique

cycle-related proteins in gnotobiotic rat. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol*. 2010 Aug;299(2):G348-57. doi: 10.1152/ajpgi.00384.2009. Epub 2010 May 13.

-Christine Temple ; Developemental Cognitive Neuropsychology ; 1997.

- Clairembault T. Le système nerveux entérique : une fenêtre sur l'atteinte du système nerveux central dans la maladie de schizophrénique. Elsevier Masson, 2013.

- Coudeyras S, Forestier C. Microbiota and probiotics: effects on human health. *Can J Microbiol*. 2010 Aug;56(8):611-50. doi: 10.1139/w10-052.

- Cummings, JH, Macfarlane, GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *Journal of Applied Bacteriology*. 1991, 70(6),pp.443-459.

- C. V. Srikanth and Beth A. McCormick. Interactions of the Intestinal Epithelium with the Pathogen and the Indigenous Microbiota: A Three-Way Crosstalk. *InterdiscipPerspect Infect Dis*. 2008; 2008: 626827. Published online 2008 Oct 29. doi:10.1155/2008/626827.

D

- Daniel H . Geschwind ; Génétique de trouble de spectre autistique ; 18 aout 2011.

- Dawson G., Rogers S. et al . “ Randomized , Controlled Trial of an Intervention for Toddlers with Autism : The Early Start Denver Model” . *Pediatrics* ; Janvier 2010 .

-D C Denlen ; Les émentes ; 2011.

- Debbie Ernest et al ; La schizophrénie : Guide d'information ; CAMH ; Mars 2018

- Del Chierico F, Vernocchi P, Bonizzi L, Carsetti R, Castellazzi AM, DallapiccolaB, de Vos W, Guerzoni ME, Manco M, Marseglia GL, Muraca M, RoncadaP,Salvatori G, Signore F, Urbani A, Putignani L. Early-life gut microbiota underphysiological and pathological conditions: the central role of combined meta-omicsbasedapproaches ; *J Proteomics* ; 2012 Aug 3;75(15):4580-7. doi:10.1016/j.jprot.2012.02.018. Epub 2012 Feb 23

- Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J ClinNutr*. 2001 Jun;73(6):1131S-1141S.

- Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora.Science. 2005 Jun 10; 308(5728):1635–1638.

- D J Kiesler et al ; Beyond the Disease Model of Mental Disorders ; 2000

E

- E Barengolts ; Microbiote Intestinal ; Prébiotiques et Symbiotiques dans la prise en charge de l'obésité et du diabète ; Revue des essais contrôlés randomisés ; 2016.
- E C Dawes ; La compétence langagière cachée ; la compréhension inférentielle orale chez les enfants atteints de troubles du développement du langage ; 2017 .
- Elizabeth B . Torres et al ; Autisme : la perspective du micro-mouvement ; 24 juillet 2013
- El Kaoutari A, Armougom F, Gordon JL, *et al.* The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2013 ;11 : 497–504.
- Estes ML, McAllister AK .Maternal Immune activation : implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016 ; 353(6301) : 772-7.

F

- Favier, C. F., E. E. Vaughan, W. M. De Vos & A. D. Akkermans (2002) Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol*, 68, 219-26.
- Ferrari. P. « L'autisme infantile » Ed. PUF. Coll. Que Sais-je ? 3e édition, 2001.
- Foligne B, Nutten S, Grangette C, Dennin V, Goudercourt D, Poiret S, Dewulf J, Brassart D, Mercenier A, Pot B. Correlation between in vitro and in vivo immune modulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastro-enterol.* 2007 Jan 14;13(2):236-43.
- F Waters et al ; Hallucination visuelles dans le spectre de la psychose et information comparatives sur les neurodégénératifs ; 2014.

G

- Gerard, P et Bernalier-Donadille, A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahier de Nutrition et de Diététique*, 42, pp28-36. 2007
- Gerard, P., Lepercq, P et al. Bacteroides strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Applied and environmental microbiology*, 73 (18), pp5742-5749.
- G. Fond et al ; The psychobiotic : Targeting microbiota in major psychiatric disorder : A systematic Review ; vol : 63 ; PP: 35-42 ; Feb 2015.

H

- H Brussow ; Problème avec le concept de dysbiose du microbiote intestinal ; 2020.
- HAS. *Autisme et autres troubles envahissants du développement : diagnostic et évaluation chez l'adulte. Argumentaire scientifique* que, 2011, p. 32.
- Helen V . Ratajczak ; Aspects Théoriques de l'autisme : Causes – un examen ; PP : 68-79 ; 2011.

I

- Il Gottesman ;L. Erlenmeyer-Kimling ; Stratégies familiales et jumelles comme une longueur d'avance dans la définition des prodromes et endophénotypes pour des interventions précoces hypothétiques dans la schizophrénie ;vol : 51 ; aout 2001.

J

- J Abranches et al ; Biologie des Streptocoques Orais ; Oct 2018.
 - J . Daléry et al ; Pathologies Schizophréniques , Médecin Sciences Publication ; 2012 .
 - Joby Pulikkan ; Role du microbiote intestinal dans les troubles du spectre autistique ; Review on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders ; PP : 253-269 ; 2019 .
 - John M . Ringman ; Josephi Jarkovic ; Apparition de tics dans le syndrome de l'Asperger et le trouble autistique ; 2000
 - J P .Anhalt , C Fenselau ; Identification of Bacteria Using Spectrometry ; Analytical Chemistry ; 1975.
- J. Perrin*, C. Le Menn-Tripic**, T. Maffre***, C. Barthélémy ; Table ronde - Autisme et psychomotricité : Actualités et perspectives ; les Entretiens de psychomotricité ; 2014
- J P . Latgé ; La paroi cellulaire une armure glucidique pour la cellule fongique ; 2007.
 - Judith Rapport M.D et al ; Autism Spectrum Disorders and Childhood on Schizophrenia : clinical and Biological contributions to a relation revisited ; vol:48 ;PP: 10-18 ; Janaury 2009.
 - J.Van Os et S.Kapur ; Schizophrenia ; Lancet 374 , n° : 9690 ; PP : 635-645.

K

- Kidd, PM ; L'autisme, un défi extrême pour la médecine intégrative. Partie: 1: La base de connaissances . Altern. Med. Rév.7: 292 – 316 ; 2002
- Kolopp-Sardaa, N. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinale : Histoire d'une Symbiose ; Revue Francophone des Laboratoires, 2016

L

- Lawrence A. David, Corinne F. Maurice , Rachel N. Carmody, David B.Gootenberg, Julie E. Button. « Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome”. *Nature* 505, 559–563 (23 January 2014) doi:10.1038/nature12820.
- L D Glass ; C F Williams ; Obscénité et limites du libéralisme ;2011.
- Ley, Ruth E, Peter J Turnbaugh, Samuel Klein, et Jeffrey I Gordon. « Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity ». *Nature* 444, no. 7122 (décembre 21, 2006): 1022-1023.
- Luca Del Giacco et al , The communicative Modes Analysis System in Psychotherapy from Mixed Methods Framemork : In traducing a New Observation System for Classifying Verbal and Non Verbal Communication ; 10 April 2019 .

M

- Macro E.J, Hinkley L.B.,Hill S.S. Sensory processing in Autism : A Review of Neurophysiologic Finding . *Pediatr Res* . 2011 May ; 69 .
- MARCELLI. D . « Enfance et psychopathologie » Masson, 5e édition, Paris, 1996, 286-326.
- M Coleman ,C , G ; Ilberg ; Les autismes ; 2012.
- Maddalena Rossi et al ; Mining metagenomic whole genome sequences reveales subdominant but constant Lactobacillus population in the human gut microbiota ; *Environmental Microbiology Report* ; 4 April 2016.
- Megson, M. N. . Is autism a G-alpha protein defect reversible with natural vitamin A? *Med. Hypotheses*. 54:979–983 ; 2000 .

Référence bibliographique

- M E. Kotas , R Medzhitog , homéostasie , inflammation et susceptibilité aux maladies Elsevier ; 2015.
- Meltzer A, Van de Water J. The Role of Immune System in Autism Spectrum Disorder. Neuropsychopharmacology. 2017 ; 42(1) : 284-298.
- M Herbert ; Problème de développement de l'enfance et de l'adolescence : Prévention , traitement et formation ; 2008.
- Michael Y . Galperin ; Genome Diversity of spore forming Firmicutes ; 2013.
- M Rajilic – Stajanovic ; Diversité du microbiote gastro – intestinal humain : Nouvelles perspectives issues d'analyses à haut débit ; 2007.
- M Van't Wout et al ; Exploring the nature of facial affect processing deficits in schizophrenia , Elsevier , 2007.

N

- Neil Schneiderman ; Gail Ironson and Scottl.Sieglel ; Stress and Health: Psychological; Behavioral ; and biological Determinnants ; vol:1: 607-628; Annual Review of Clinical psychology ; 27 April 2005.
- Nick Powell et al ; *The mucosal immune system : Master regulator of bidirectional gut – brain communications ; Nature Reviews Gastro-entrerology et Hepathology ;14;143-159; 2017.*
- N. Markova; Dysbiotic microbiota in autistic children and their mothers: persistence of fungal and bacterial wall-deficient L-form variants in blood ; Scientific Reports ; 2019.

O

- Ozonoff S, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. Pediatrics. 2011;128(3)

P

- Paul B. Eckburg, Elisabeth M. Bik, Charles N. Bernstein, Elisabeth Purdom, Les Dethlefsen, Michael Sargent, Steven R. Gill, Karen E. and David A. Relman. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. Science. 2005 Jun 10 ; 308(5728) : 1635-1638.

Référence bibliographique

- Penders J., THIJSS C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Maastricht : American Academy of Pediatrics, 2006.
- Peter Byrne ; Managing the acute psychotic episode ; 2007.
- P J Mckenna ; Schizophrenia and related syndromes ; 2007.

R

- Rachel Star Withers ; Inside schizophrenia : Motivation in schizophrenia ; 16 oct 2019.
- R. Cibik, F. Marcille, G. Gorthier, and J. Dore. «Bacterial intestinal flora : development, characteristics and influence of the type of feeding »Arch. Pédiatrie, vol. 11, no.6, pp.573-575, Jun.2004.
- R D Alarcon , Croquis de la psychiatrie péruvienne ;Revue internationale de psychiatrie ; 2016.
- R E Ingram ; J M Price ; Vulnerability to psychopathology : Risk the lifespan ; 2010 .
- R Muhle ; SV Trentacorte ; I Rapin ; la génétique de l'autisme ; Pédiatrie ; 2004
- Robin P. Goin et al ; Caractéristique de l'autisme infantile ; 2004 .
- Rosales, F. J. Vitamin A supplementation of vitamin A deficient measles patients lowers the risk of measles-related pneumonia in zambian children. J. Nutr. 132:3700–3703; 2002.
- Rose Jappesen et Michael Eriksen Benros ; Maladies auto-immunes et troubles psychotiques ; 20 mars 2019 .

S

- Saitovitch A; et al . «Cognition sociale et sillon temporal supérieur : implications dans l'autisme » (Social cognition and the superior temporal sulcus : Implications in Autism) . Rev Neural (Paris)
- Samuel, Buck S, Abdullah Shaito, Toshiyuki Motoike, Federico E Rey, Fredrik Backhed, Jill K Manchester, Robert E Hammer, et al. « Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein coupled receptor, Gpr41 ».

Référence bibliographique

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 105, no. 43 (octobre 28, 2008): 16767-16772.

-S Dingsdag ; Métabolisme d'un adduc de Deutéophyrine Nitroimidazole par des Bactéries Gastro-Intestinales , 2017.

- Singh,Ran B, et al , The Gut; Brain ; and Heart Connection , World Heal Journal ; vol :3; n° 02 ; p:151-174 ; 2011 .

- S Kramer ; Langage et hallucination auditives dans schizophrénies ; 2016.

-SMLJ Hall ; Schizophrenia and Related Disorders ; Companion to Psychiatric Studies E-Book ; 2010 .

- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Annual Meeting 3 Feb, 2016Maternal Diet Alters the Breast Milk Microbiome and Microbial Gene Content.

T

- T A Chatila et al ; Therapeutic Microbiota For the Treatment and /or Prevention of Food Allergy ; 2020.

- Thomas Husson . et al ; Évaluation des variantes de susceptibilité génétique rares dans les troubles du spectre autistique: taux de détection et utilisation pratique ; Translational psychiatry ; 24 février 2020

- Torrey EF, Yolken RH. Taxoplasma gondii and schizophrenia. Emerg Infect Dis 2003 ; 9 :1375-80.

V

- Veiga, P. et al. Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut. 2005, FEMS microbiology letters, 242(1),pp.81-86.

W

- W D Spaulding et al ; The Schizophrenia ; 2017. - W Hinrichs ;Un test – NRG1-ERBB4 à base de cellules conçu pour le criblage de composés à haut débit afin d'identifier les modulateurs de petites molécules présentant un intérêt pour la schizophrénie ; 2012 .

Y

- Yatsunenko et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486, 222–227(14 June 2012) doi:10.1038/nature11053.

Résumé :

Les troubles mentaux se caractérisent généralement par un dysfonctionnement chronique au récurrent des pensées ; des émotions du comportement et des relations avec les autres. Notre travail basé sur l'autisme et la schizophrénie. Il est de plus en plus admis qu'il existe un lien fort entre le microbiote intestinal et le développement des maladies psychiatriques autour d'un axe intestin cerveau. Récemment plusieurs données se concentrent sur le sang en tant que niche pour la présence de microbiote déficients en paroi cellulaire de forme L dans des conditions précises se convertissent en bactéries ou champignons. L'étude microscopique montre une augmentation des AC contre l'*Aspergillus fumigatus* chez les autistes. L'objectif de notre travail était la recherche d'une corrélation entre les infections fongiques dans le sang des autistes et la caractérisation des souches fongiques.

Mots clés : Maladies psychiatriques, microbiote intestinal, forme L, sang, *Aspergillus fumigatus*.

Summary :

Mental disorders are generally characterized by a chronic dysfunction in recurrent thoughts; emotions, behavior and relationships with others. Our work is based on autism and schizophrenia. It is more and more accepted that there is a strong link between the intestinal microbiota and the development of psychiatric diseases around a brain gut axis. Recently several data focus on the blood as a niche for the presence of microbiota deficient cell wall of L shape under specific conditions converted into bacteria or fungi. The microscopic study shows an increase in CA against *Aspergillus fumigatus* in autistic patients. The objective of our work is to search for a correlation between fungal infections in the blood of autistic patients and the characterization of fungal strains.

Keywords : Psychiatric diseases, intestinal microbiota, L-form, blood, *Aspergillus fumigatus*

ملخص

تتميز الاضطرابات النفسية عمومًا بخلل وظيفي مزمن في الأفكار المتكررة. العواطف والسلوك والعلاقات مع الآخرين. يعتمد عملنا على مرض التوحد والفصام. من المقبول أكثر فأكثر أن هناك صلة قوية بين الجراثيم المعوية وتطور الأمراض النفسية حول محور الأمعاء في الدماغ. تركز العديد من البيانات مؤخرًا على الدم باعتباره مكانًا مناسبًا لوجود جدار خلوي في ظل ظروف محددة تتحول إلى بكتيريا أو فطريات. تظهر الدراسة المجهرية زيادة في L ناقص في الجراثيم على شكل CA ضد *Aspergillus fumigatus* في دم مرضى التوحد. الهدف من عملنا هو البحث عن علاقة بين العدوى الفطرية في دم مرضى التوحد وتوصيف السلالات الفطرية.

الكلمات المفتاحية : الأمراض النفسية ، الجراثيم المعوية ، الدم ، الرشاشيات ، فوميجاتوس

