

# Interface génome – microbiote et troubles du neuro-développement

*Exposé de Joël Doré, résumé par Michel Favre<sup>1</sup>*

## Introduction

Le rôle de l'intestin dans les fonctions métaboliques et immunitaires n'est plus à démontrer. Aujourd'hui, nous savons que 200 millions de neurones sont présents au niveau de l'intestin et que ce système nerveux entérique communie de manière étroite avec le système nerveux central.

Des études récentes ont néanmoins montré que l'intestin et sa flore microbienne sont l'un des maillons phares pour une bonne santé. Il joue un rôle déterminant dans l'apparition de nombreuses pathologies, a priori, très éloignées des problèmes intestinaux. Il est admis que le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, est constituée de milliards de micro-organismes qui protègent contre de nombreux pathogènes. Le microbiote synthétise des vitamines et participe au développement et la maturation du système immunitaire. Il pourrait jouer un rôle primordial dans la communication entre l'intestin et le cerveau et influencerait le fonctionnement cérébral. C'est pourquoi plusieurs travaux portent sur les liens possibles entre un déséquilibre du microbiote et l'autisme.

C'est l'objet des recherches de Joël Doré, directeur de recherche de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) qui travaille à l'Institut Micalis à Jouy-en-Josas.

Dans son exposé intitulé interface génome – microbiote et troubles du neuro-développement, il a rappelé que nous sommes porteurs de 50 000 milliards de bactéries au niveau de la peau de la sphère orale, respiratoire et digestive. Ceci correspond à environ 600 000 gènes microbiens soit 25 fois plus que

de gènes humains.

Depuis plusieurs années, la science du microbiote évolue de façon considérable et les études épidémiologiques, grâce aux progrès de la médecine et des traitements, notamment les antibiotiques, ont montré que nous contrôlons de mieux en mieux les maladies infectieuses. Cependant les changements dans nos régimes alimentaires et nos comportements influencent grandement les maladies chroniques dont les maladies immunes et auto-immunes, l'obésité, le diabète, l'asthme et les maladies neuro-dégénératives et neuro-psychiatriques. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prédit qu'en 2025 une personne sur quatre sera concernée par l'une de ces pathologies, ce qui affectera l'espérance de vie.

Il convient de constater que dans ce contexte de santé publique, l'incidence de l'autisme augmente de façon exponentielle même si une amélioration du diagnostic rend partiellement compte de cette augmentation. Il est donc primordial et nécessaire de comprendre et gérer cette augmentation.

Les recherches de l'équipe de Joël Doré ont porté sur les altérations de la physiologie humaine dans le cas des pathologies chroniques et ont montré qu'une altération du microbiote appelé dysbiose correspond à une modification des relations entre l'hôte et ses microbes avec un syndrome de perméabilité intestinale, une inflammation et un stress oxydatif sans solution de prévention ou de traitement dans la plupart des pathologies. Ainsi un microbiote altéré pourrait influencer le système nerveux central, le métabolisme, la fonction gastro-intestinale et l'immunité. L'étude de l'activité de ces quatre facteurs pourraient impacter le diagnostic, la prédiction, la prévention et la thérapie de nombreuses maladies. Ceci pourrait se traduire par un changement de paradigme

1. président de l'association PRO AID AUTISME. Mail : michel.favre21@sfr.fr

et conduire à une approche holistique, théorie selon laquelle l'homme forme un tout indivisible.

### **Les modèles animaux d'altération du microbiote**

Plusieurs modèles animaux ont été développés ces dernières années pour étudier le rôle du microbiote. L'équipe de chercheurs de Joël Doré a développé un modèle chez le rat avec une modification du microbiote passant d'un état basal à un état altéré en jouant sur l'inflammation par l'utilisation du sulfate de dextran. Le devenir des rats a été étudié après 40 jours de traitement ce qui a permis d'observer et d'analyser des animaux avec un épithélium intestinal normal et un microbiote non modifié et des animaux avec à la fois une altération de l'épithélium altéré et du microbiote. Des souris humanisées présentant certains caractères spécifiques de l'autisme ont également été générées et utilisées dans de nombreuses études. Ce modèle de souris sera développé ultérieurement dans l'exposé de Joël Doré.

### **Approche nutritionnelle et autisme**

Il est connu que l'axe intestin-cerveau met en jeu des échanges de signaux se traduisant par une interaction bidirectionnelle avec à la fois la voie nerveuse qui passe par le nerf vague et une voie hormonale, endocrine, qui passe par le sang avec transfert de signaux du microbiote, de certaines cellules du système immunitaire et des cellules spécialisées de la paroi intestinale (Collins S, et al. 2012 Nature Rev Microbiol).

Il a également été montré qu'il y avait concordance entre un lien de la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique. Ainsi une modification de la perméabilité de la barrière intestinale entraîne également une altération de la barrière hémato-encéphalique qui vont permettre un passage de signaux pro inflammatoires issus de l'intestin dans le système nerveux central et impacter la signalisation neuronale (Borre Y et al. 2014, Trends Mol Med).

Dans l'autisme, les symptômes intestinaux sont fréquents (jusqu'à 60% des individus), bien documentés, et associés à une altération fonctionnelle du microbiote. Il a été rapporté que les composantes du score d'autisme (ATEC) comportant notamment la parole, le comportement et les aspects sensoriels

sont plus marquées en présence d'un index de symptômes intestinaux élevés (6-GSI). Il a également été observé que l'autisme peut s'accompagner d'une altération fonctionnelle du microbiote qui se traduit par une diminution de son activité globale c'est-à-dire une diminution de la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC). Ces acides gras sont des produits de la fermentation des glucides réalisée par des bactéries anaérobies présentes dans le côlon. Ce sont des anions organiques et des acides gras saturés.

L'équipe de Jim Adams a développé une approche nutritionnelle globale dans l'autisme (Adams J et al. 2018, Nutrients). Elle a réalisé une étude randomisée en simple aveugle avec des personnes autistes de 3 à 58 ans. Soixante-sept de ces sujets ont reçu un traitement séquentiel et ont été comparés avec 50 individus autistes contrôles appariés pour l'âge et le sexe. Le traitement séquentiel a consisté par la supplémentation avec des minéraux et des vitamines, puis successivement par le traitement par des acides gras essentiels, des bains de sel d'Epsom, de la carnitine, des enzymes et enfin un régime sans gluten et caséine et soja. Une évaluation finale des individus a été réalisée 365 jours après le début de l'expérience. L'analyse comportait l'évaluation des symptômes autistiques, l'âge développemental, les capacités intellectuelles non-verbales et l'étude de la biologie minérale et vitaminique. Les résultats ont révélé pour tous les paramètres analysés des améliorations chez les sujets traités. D'après les parents, les traitements par la biologie minérale et vitaminique, la prise d'acides gras et les régimes sans gluten et caséine et soja ont montré les effets les plus marqués.

### **Le transfert de microbiote intestinal humain dans l'autisme**

Dans son exposé, Joël Doré a rapporté des études chez le rat de transfert du microbiote humain démontrant un lien de causalité. Certains travaux ont consisté à transférer le microbiote d'un individu obèse chez des rats sans germes et ont montré la possibilité de conférer les caractéristiques de l'obésité. Ceci a également été fait dans l'autisme par l'équipe de Sarskis Mazmanian (Sharon 2019, Cell). Dans ces expériences le microbiote de sujets autistes et de sujets neurotypiques a été transféré chez des souris sans germes. Ces travaux ont révélé que le microbiote des sujets autistes induit chez la deuxième

génération de souris des altérations du comportement, de l'expression de gènes dans le cerveau dont des gènes de prédisposition à l'autisme, des modifications de la barrière intestinale et du microbiote et la disparition de 5 aminovalérate (5AV) et de taurine. De façon intéressante, il a aussi été montré que les symptômes comportementaux et l'excitabilité neuronale sont restaurés par l'administration du 5AV et de taurine chez les souris humanisées présentant des caractéristiques autistiques. Il a été ainsi possible de diminuer les comportements répétitifs, d'augmenter l'aptitude à la socialisation et d'affecter la concentration de neuro transmetteurs au niveau du cerveau.

Enfin l'équipe de Jim Adams a réalisé des transferts de microbiote de sujets neurotypiques chez 18 enfants autistes avec des symptômes intestinaux et des formes plus ou moins sévères d'autisme. Les expériences ont consisté à transférer une forte dose initiale de microbiote puis une dose quotidienne pendant 2 mois et de suivre pendant 4 mois les enfants pour l'analyse de leur microbiote, les symptômes intestinaux et autistiques. Ils ont constaté l'amélioration de tous les symptômes autistiques sur la durée des 4 mois d'observation mais, fait le plus important, une prolongation de l'amélioration lors du suivi à deux ans. Ainsi, sur les 80% des enfants avec des symptômes sévères au début de l'expérience seuls 20% souffraient d'autisme sévère à la fin de l'étude et 8 des 18 enfants étaient sortis du spectre de l'autisme (Kang et al. 2017, Microbiome, Kang et al. 2019 Sci Reports).

### Le projet SymbiAutisme

Compte tenu des expériences qui viennent d'être rapportées, le projet SymbiAutisme a été mis en place. Il met en jeu l'unité de recherche MetaGenopolis de Joël Doré, l'unité Inserm U955 et la Fondation Fondamental dirigées par Marion Leboyer, le Centre InovAnd de l'AP HP dirigé par Richard Delorme, l'Institut du Fer à Moulin avec Marika Nosten et Fiona Francis, le Centre Expert Autisme sans retard intellectuel et le CRA Autisme de Bordeaux avec Manuel Bouvard, le Centre Expert Autisme sans retard intellectuel de Grenoble avec Julien Dubreucq et enfin le Centre de recherche sur Volontaires (CRNH Ile de France) avec Robert Benamouzig.

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, ayant pour objectif de déterminer les spécificités du microbiome d'individus autistes et qui sont volontaires pour participer à l'étude citoyenne intitulée « le microbiome français ». Elle a également pour but d'évaluer l'altération de la symbiose hôte-microbiote en fonction des symptômes autistiques, de la présence de troubles intestinaux, sensoriels, du sommeil et du profil alimentaire. L'étude prendra également en compte tous facteurs confondants comme la nutrition, le mode de vie les traitements. Enfin ce projet aura pour but de déterminer dans une étude ancillaire l'impact spécifique du génotype SHANK-3, un gène impliqué dans l'autisme, ou de facteurs de risque comme l'exposition des mères au DEPAKOTE, le valproate, un médicament fréquemment utilisé pour traiter l'épilepsie) sur le microbiome et la symbiose hôte-microbiote.

Ce travail s'inscrit dans la feuille de route construite avec la Fondation FondaMental qui vise à l'exploration clinique, biologique et métagénomique en fonction de la stratification des individus basée sur des biomarqueurs comme des symptômes intestinaux et des altérations physiologiques, immunologiques et du microbiome. Ce projet pourrait aller jusqu'à la proposition d'interventions basées sur des essais cliniques dans le contexte de symbiose altérée avec des symptômes intestinaux. Ces interventions comporteront le traitement avec des compléments et le transfert de microbiote intestinal.

### Les cohortes

Ce travail mettra en jeu une cohorte de sujets autistes, la cohorte SHANK3 et la cohorte DEPAKOTE. Le GIS Autisme financera une partie de l'étude qui portera sur 300 individus avec des troubles du spectre autistique d'âge et de sévérité variés. Il est prévu d'aller jusqu'à 1000 individus. Les réponses à un questionnaire seront utilisées et mises en rapport avec une exploration clinique, biologique et métagénomique des individus.

Le projet SymbiAutisme est en lien avec le projet « le microbiome français » porté par l'unité de Joël Doré et le CNRH Ile-de-France. Le microbiome français est un projet « *open data* » avec une mise à jour annuelle d'une base de données ouverte qui est inclus dans le projet international intitulé « *Million*

*Microbiome of Humans Project* » initié en 2019 et qui vise à recruter un million d'individus.

### **Les enjeux et perspectives du projet SymbiAutisme**

Il devrait apporter une plus-value à la communauté des chercheurs impliqués dans le GIS Autisme et TND. Il devrait aussi au travers de réseaux ouvrir des opportunités de nouvelles collaborations entre chercheurs pour contribuer à la connaissance multidisciplinaire et surtout d'intégrer le microbiome dans les recherches françaises sur l'autisme. Parmi

les perspectives, on peut noter la possibilité d'accompagnement des personnes avec autisme et présentant des symptômes intestinaux. L'objectif est de restaurer une relation hôte – microbiote normale comme une valeur ajoutée à la thérapie du handicap autistique et de favoriser l'amélioration des troubles du comportement. Enfin le projet SymbiAutisme devrait en termes de santé publique avoir un impact vers une médecine humaine intégrant le génome, l'épigénome et le microbiome dans la mise en place de stratégies préventives et curatives personnalisées.

