Université de TOULOUSE

Faculté de Santé – Département d'odontologie

ANNÉE 2025 2025-TOU-3020

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Alexa LOISEL

Le 3 juin 2025

PLACE DE L'ETIOLOGIE INFECTIEUSE DANS LE TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE

Directrice de thèse : Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER

JURY

Président :	Professeur Vincent BLASCO-BAQUE
1er assesseur :	Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER
2ème assesseur :	Docteur Julien DELRIEU
3ème assesseur :	Docteur Chiara CECCHIN-ALBERTONI

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

Faculté de santé
Département d'Odontologie

DIRECTION

Doyen de la Faculté de Santé
M. Philippe POMAR

Vice Doyenne de la Faculté de Santé
Directrice du Département d'Odontologie
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

Directeurs Adjoints
Mme Sarah COUSTY
M. Florent DESTRUHAUT

Directrice Administrative
Mme Muriel VERDAGUER

Présidente du Comité Scientifique
Mme Cathy NABET

HONORARIAT

Doyens honoraires
M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

Chargés de mission
M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université :	Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE, Mme Marie - Cécile VALERA
Maître de Conférence :	M. Mathieu MARTY
Assistants :	M. Robin BENETAH

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences :	M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG
Assistants :	Mme Carole VARGAS JOULIA, Mme Chahrazed BELAILI, Mme Véronique POINSOTTE
Adjoints d'Enseignement :	Mme. Isabelle ARAGON, M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Hasnaa KHALED

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme Géromine FOURNIER)

Professeurs d'Université :	M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES
Maîtres de Conférences :	Mme Géromine FOURNIER
Assistant :	M. Nicolas DRITSCH
Adjoints d'Enseignement :	M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Professeur d'Université :	Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX
Maîtres de Conférences	Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS
Assistants :	M. Antoine AL HALABI, M. Pierre JEHLE
Adjoints d'Enseignement :	M. Loïc CALVO, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE, Mme Myriam KADDECH, M. Mathieu RIMBERT, M. Joffrey DURAN

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université :	Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences :	M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS, M. Antoine DUBUC.
Assistant :	Mme Jessica CHALOU
Adjoints d'Enseignement :	M. Gabriel FAUXPOINT, M. Jérôme SALEFRANQUE, M. Clément CAMBRONNE Mme Anissa ZITOUNI

BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université :	M. Philippe KEMOUN, M Vincent BLASCO-BAQUE
Maîtres de Conférences :	M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY
Assistants :	M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT, Mme Sylvie LE
Assistante Associée :	Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI
Adjoints d'Enseignement :	M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET,

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M Paul MONSARRAT)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeurs d'Université :	M. Franck DIEMER, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Maîtres de Conférences :	M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN,
Assistants :	M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN, M. Thibault DECAMPS, Mme Emma STURARO, Mme Anouk FESQUET
Assistante Associée :	Mme Lucie RAPP
Adjoints d'Enseignement :	M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE, Mme Marion CASTAING-FOURIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université :	M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,
Maîtres de Conférences :	M. Antoine GALIBOURG, M. Julien DELRIEU
Assistants:	Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY, M. Paul POULET, Mme Aurélie BERNEDE, Mme Cécile CAZAJUS
Adjoints d'Enseignement :	M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Luc RAYNALDY, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, M. Julien ROZENZWEIG

FONCTIONS-DYSFONCTIONS , IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université :	Mr. Paul MONSARRAT
Maîtres de Conférences :	Mme Sabine JONIOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL,
Assistants :	M. Olivier DENY, Mme Laura PASCALIN, Mme Alison PROSPER, Mme Luna DESNOT
Adjoints d'Enseignement :	Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 03 Mars 2025

Remerciements

À **ma mère,** depuis toujours, tu as été mon pilier, mon refuge et mon inspiration. Ton amour inconditionnel et ton écoute constante ont été pour moi un moteur inestimable. Merci d'avoir cru en moi, même dans les moments où je n'y arrivais plus. Merci d'être la personne que tu es, tu es ma lumière, à jamais et pour toujours dans mon cœur.

À **mon père,** merci pour ton soutien tout au long de ce parcours. J'ai toujours ressenti ta fierté, même si elle s'exprimait avec pudeur. Merci pour ton écoute, tes conseils justes, ta stabilité. Je suis heureuse de pouvoir te rendre fier à mon tour.

À **mon frère,** Flavio, tu es une présence unique dans ma vie, différente et précieuse. Tu m'as appris à voir autrement et à ressentir plus profondément. Je serai toujours là pour toi mon petit frère.

À **mes grands-parents**, que j'aime à l'infini. Depuis mon enfance, vous avez été là. Merci pour vos mots, votre amour au quotidien et votre bienveillance. Vous m'avez accompagné, sans jugement, à chaque étape de mon parcours. Je vous dédie cette thèse avec tout mon cœur et avec une gratitude immense.

À **ma famille tout entière**, merci pour votre soutient et votre amour. J'ai toujours été bien entourée, j'en suis très reconnaissante. Merci à vous tous.

À **Juan**, tu es une personne pleine de belles qualités et d'une grande bonté. Je suis heureuse de partager ma vie avec toi. Je te remercie également pour ta patience et ton soutient lors de périodes plus difficiles durant mes années d'études.

À **mon trinôme** MMA, Mathilde & Mathilde, mes plus belles rencontres à la faculté. Nous avons créé une amitié solide et authentique. Vous êtes deux personnalités en or avec qui j'ai partagé et je partagerai encore pleins de beaux souvenirs et expériences de vie.

À **tous et toutes mes ami(e)s,** MERCI pour votre bienveillance, votre authenticité et votre fidélité. Que notre chemin se croise depuis longtemps ou depuis peu, vous avez chacun trouvé une place dans ma vie. Et j'ai eu la chance de voir la beauté que vous portez en vous.

À notre président du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Vincent BLASCO-BAQUE

- Professeur des Universités Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Inter-Universitaire d'Endodontie de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse
- Diplôme Universitaire de Pédagogie en Santé de l'Université Paul Sabatier
- Responsable Diplôme Universitaire de Médecine Bucco-Dentaire du Sport
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Habilitation à Diriger des Recherches(HDR)
- Co-responsable AEU Micro-Chirurgie Endodontique
- Responsable Equipe Intestin Clin comics Oral Microbiote INCOMM/INSERM

Nous sommes profondément honorés par l'intérêt que vous avez porté à notre travail et nous vous exprimons notre gratitude sincère d'avoir accepté la présidence de notre jury.

Nous espérons que cette thèse reflète sincèrement notre gratitude et notre estime pour votre dévouement et votre expertise.

À notre jury de thèse,

Madame le Professeur Isabelle BAILLEUL-FORESTIER

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Responsable des Sous-Sections d'Odontologie Pédiatrique et Orthopédie Dento-Faciale,
- Responsable de la Commission des thèses,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme de Doctorat de l'Université Paris-Diderot,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

Nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de superviser et de contribuer à cette thèse.

Votre implication, votre disponibilité et la richesse de votre expertise ont largement contribué à la réussite de ce projet.

Nous vous adressons, par ces mots, l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère estime.

À notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Julien DELRIEU

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- CES de Prothèse Fixée
- Diplôme Universitaire de CFAO
- Diplôme Universitaire d'Approche Innovante en Recherche
- Vice-président de la Commission Bien-Être des Etudiants de la Faculté de Santé
- Vice-président de l'Université Toulouse III délégué à l'Egalité, l'Inclusion et la Diversité

Nous sommes très heureux que vous ayez accepté de faire partie de notre jury.

Nous vous exprimons notre gratitude pour la confiance que vous avez placée en nous, ainsi que pour la qualité de vos enseignements tout au long de notre formation.

Veuillez trouver ici le témoignage de toute notre sincère gratitude et sympathie.

À notre jury de thèse,

Madame le Docteur Chiara CECCHIN-ALBERTONI

- Assistant Hospitalo-Universitaire d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 2 en Odontologie Pédiatrique et Orthodontie Interceptive
- Certificat d'Études Supérieures en Odontologie Pédiatrique et Prévention
- Diplôme Inter Universitaire en Odontologie Pédiatrique Clinique et Sédation
- Attestation d'Etudes Universitaires en Prothèse Complète Supra Implantaire
- Lauréate de l'Université des Etudes de Padoue(Italie)

Nous sommes profondément heureux que vous ayez accepté de faire partie de notre jury.

Votre bienveillance, votre douceur et votre gentillesse nous ont profondément touchés tout au long de nos études.

Permettez-nous de vous témoigner notre respect le plus profond.

Table des matières

Liste des abréviations **12**

Introduction **15**

I) La piste infectieuse **16**

A) Les Infections virales 16
Le Cytomégalovirus (CMV) 16
HSV (Herpès simplex virus) : 17
Rubéole 18
Zika 19
L'Influenza (ou virus de la grippe) 20
SARS-CoV-2 (COVID 19) 21

B) Les infections bactériennes 23
Listériose/ Listeria monocytogenes : 23
Escherichia coli 23
Infection néonatales sévères précoces/ sepsis néonatal : 24
Infection par streptocoques : Exemple du PANDAS 25

II) Le microbiote **32**

A) Définition et rôle du microbiote/microbiome 32

B) Influence du microbiote/microbiome sur les TSA 34

C) Axe microbiote-intestin-cerveau 37

D) Implication des micro-organismes intestinaux dans le fonctionnement cérébral 39

III) Mécanismes communs, immunité et inflammation **40**

A) Activation de l'immunité maternelle 40
Rôle des cytokines 41
Rôle de la microglie 43
Agents pathogènes et MIA 43
Stress oxydatif 45

B) Dysfonction mitochondriale 47

C) Épigénétique 52

IV) Stratégies de prévention **54**

A) Gestion du phénomène infectieux 54

B) Santé du microbiote 59

C) Maîtrise de l'inflammation 62

V) Limites/ Discussion **65**

A) Transmissions verticales et horizontales 65

B) Difficulté à caractériser l'autisme 67
C) Rythme circadien..... 69

Conclusion..... 73

Table des illustrations 75

Bibliographie..... 77

Liste des abréviations

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANA : Anticorps auto-immuns antinucléaires

ASO : Antistreptolysine-O

AVP : Vasopressine

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

CANS : Symptômes neuropsychiatriques aigus de l'enfance

CARs : Échelle de classification de l'autisme infantile

CMV : Cytomégalovirus

COX-2 : Cyclooxygénase-2

CRH : Hormone de libération de la corticotropine

CRP : Protéine C-réactive

CS : Citrate synthase

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et des troubles psychiatriques de l'Association américaine de psychiatrie

E.coli : Escherichia coli

ETC : Chaîne de transport des électrons

FEG : Phénylalanine-glutamate-glycine

FMT : Transplantation de microbiote fécal

GABA : Acide γ-aminobutyrique

GABHS : Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A

GF : Germ-free, sans germe, n'ayant aucun micro-organisme vivant dans ou sur eux

GFCF : Régime sans gluten et sans caséine

GSH : Glutathion plasmatique

GSSG : Glutathion oxydé

HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HRW : Eau riche en hydrogène

HSV : Herpès simplex virus

IL-17 : Interleukine-17

ImSAIDs : Dérivés anti-inflammatoires immuno sélectifs

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IVIG : Immunoglobulines intraveineuses

KD : Régime cétogène

MDA : Malondialdéhyde

MIA : Activation immunitaire maternelle

MRS : Spectroscopie par résonance magnétique

miARN : microARN

mtDNA: ADN mitochondrial

MTT : Thérapie par transfert du microbiote

NAA : N-acétyl-aspartate

NAC : N-acétyl-cystéine

NF-κB : Facteur nucléaire kappa B

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PAH : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

PANDAS : Troubles neuropsychiatriques auto-immuns pédiatriques associés aux infections streptococciques.

PANS : Syndrome neuropsychiatrique pédiatrique à début aigu

PCB : Biphényles polychlorés

PITANDS : Troubles neuropsychiatriques auto-immuns pédiatriques déclenchés par une infection

ROR : Rougeole oreillons rubéole

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SAM : S-adénosylméthionine

SARS-Cov-2 : Coronavirus de la pandémie du covid 19

SEVO : Sévoflurane

SNC : Système nerveux central

SRC : Syndrome de rubéole congénitale

SSPT : Syndrome de stress post-traumatique, ou TSPT, Trouble de stress post-traumatique

TCA : Trouble du spectre autistique

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité

TICS : Troubles involontaires compulsifs

TNF-α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TPE : Echanges plasmatiques thérapeutiques

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

TSH : Thyréostimuline/ Thyréotrophine

USZPIR : Registre américain de la grossesse et des nourrissons du Zika

VPA : Acide valproïque

VS : Vitesse de sédimentation des érythrocytes

ZIKV : Virus Zika

Introduction

L'autisme, ou trouble du spectre autistique (TSA), est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des déficits persistants dans la communication et les interactions sociales, ainsi que par des comportements, des intérêts ou des activités restreints et répétitifs. Il s'agit d'un trouble fréquent, ayant une prévalence mondiale de 0,6 % (IC 95% : 0.4-1%) selon la méta-analyse de Salari et al, 2022 (Salari et al, 2022[1]). La variabilité phénotypique ainsi que sa complexité clinique, rendent l'explication étiologique complexe.

Selon la méta-analyse de Tick et al, l'héritabilité de l'autisme est estimée entre 64 % et 91 %. Toutefois, ces pourcentages peuvent fluctuer légèrement en fonction des définitions utilisées pour le spectre autistique et des méthodologies de recherche (Tick et al, 2016[2]).

Certaines limites apparaissent et mettent en lumière l'importance non négligeable de la part environnementale dans l'autisme. La génétique n'explique pas tous les cas d'autisme. Les recherches mettent en évidence l'énorme hétérogénéité de l'autisme (Thapar et Rutter, 2021[3]). La recherche sur les facteurs environnementaux, notamment infectieux, doit être accentuée dans un objectif de connaissance globale du trouble.

Ainsi, ce travail s'inscrit dans une démarche visant à enrichir les connaissances sur les causes non génétiques du trouble du spectre autistique, afin de mieux le comprendre, de préciser les étiologies afin d'améliorer l'efficacité du diagnostic, et de promouvoir des stratégies de prévention ciblées pour les mères, les fœtus et les jeunes enfants. Enfin, nous discuterons des limites rencontrées, en particulier la difficulté à définir précisément l'autisme et l'impact de divers facteurs additionnels, comme l'épigénétique.

I) La piste infectieuse

De nombreuses recherches examinent l'impact des infections, qu'elles soient prénatales ou postnatales, sur le développement fœtal. Dans cette première section, nous aborderons plusieurs de ces infections, d'abord virales, puis bactériennes pouvant conduire au développement de TSA. Nous développerons l'exemple du syndrome du PANDAS comme conséquence d'une infection au streptocoque.

A) Les Infections virales

Le Cytomégalovirus (CMV)

Le Cytomégalovirus (CMV), de la famille des Herpès virus (type 5), est un virus courant qui passe généralement inaperçu chez les individus en bonne santé. Cependant, une fois contracté, que ce soit avant ou après la naissance, il reste latent dans l'organisme tout au long de la vie et peut se réactiver en cas de déficit du système immunitaire.

Ce virus a été identifié chez des personnes présentant divers troubles neurologiques, notamment la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, ainsi que des troubles du spectre autistique. Il peut provoquer des symptômes variés chez les porteurs comme l'ataxie ou la paralysie (telle la paralysie de Bell) (Sanami et al., 2024[4])

D'après les estimations, 3 % des enfants atteints de TSA, associé à une déficience intellectuelle présentent une infection congénitale par le CMV, ce qui souligne l'importance d'inclure ce paramètre dans les évaluations médicales prénatales (Engman et al., 2015[5]). Par ailleurs, une infection par le CMV durant la petite enfance augmenterait les risques de développer des TSA ainsi que l'épilepsie dans l'enfance (Lin et al, 2021[6]).

Dans le cas d'une infection prénatale par le CMV, la MIA (activation immunitaire maternelle) influence le développement cérébral du fœtus via les anticorps maternels, les cytokines, les chimiokines et les cellules microgliales. Les anticorps interviennent dans le développement du système nerveux par deux mécanismes : leur interaction directe avec les facteurs inflammatoires du cerveau et leur liaison aux antigènes cérébraux. Les cytokines et chimiokines, quant à elles, jouent un rôle central dans les processus inflammatoires (Mohebalizadeh et al, 2024[7]). Nous y reviendrons plus en détail dans une prochaine partie évoquant les mécanismes communs aux infections permettant le développement de TSA.

Malgré les nombreuses études ayant exploré les liens possibles entre l'infection à CMV et divers troubles neurologiques, la physiopathologie reste mal définie. Une revue systématique récente (Sanami et al, 2024[4]) ne permet de déterminer les différents mécanismes étiopathogéniques du CMV ni d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques.

HSV (Herpès simplex virus) :

Les virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) et de type 2 (HSV-2) figurent parmi les virus humains les plus répandus dans le monde. Ils sont responsables de diverses affections, telles que pour l'HVS-1 : l'herpès labial, la kératite stromale herpétique, la méningite et l'encéphalite et pour l'HVS-2 : l'herpès génital (Zhu et Viejo-Borbolla, 2021[8]).

Une étude a mesuré les niveaux d'anticorps IgG contre les virus de l'herpès simplex (HSV-1 et HSV-2) dans le plasma maternel collecté pendant la grossesse et après l'accouchement. Des niveaux élevés d'anticorps IgG contre HSV-2 au milieu de la grossesse ont été associés à un risque accru de TSA chez les garçons (odds ratio de 2,07 pour une augmentation des IgG de 240 à 640 unités/ml, IC 95 %, 1,06–4,06 ; $p = 0,03$). En revanche, aucune association n'a été trouvée avec les anticorps dirigés contre HSV-1 (Mahic et al, 2017[9]).

A contrario, l'étude de Carter, en 2013, montre que le virus de l'herpès simplex 1 (HSV-1) est impliqué dans plusieurs troubles neuropsychiatriques, y compris l'autisme. Ce virus peut interagir avec des gènes cibles et modifier l'expression de ceux liés à des maladies comme la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et l'autisme.

L'interaction avec ces gènes modifierait le réseau de signalisation du cerveau, témoignant l'impact du virus en association avec des facteurs génétiques. Ainsi, HSV-1 influencerait le développement neurologique en fonction des gènes affectés, contribuant au risque d'autisme. (Carter, 2013[10]).

Le patrimoine génétique - propre à chacun- est en interaction permanente avec l'environnement et subit les influences de celui-ci.

Rubéole

La rubéole, généralement bénigne, peut entraîner des malformations graves, appelées syndrome de rubéole congénitale (SRC) lorsqu'elle survient en début de grossesse.

Pendant l'épidémie des années 1960, 8 à 13 % des enfants atteints de SRC ont développé de l'autisme, contre un taux habituel de 1 pour 5 000. (Mawson, 2019[11]). Une exposition excessive à la vitamine A pourrait provoquer des symptômes semblables au SRC sans anomalies congénitales visibles. (Mawson, 2019[11]).

Il est suggéré que la rubéole altère le métabolisme hépatique de la vitamine A, entraînant une hypervitaminose A endogène, toxique pour le développement fœtal. Ainsi, le SRC et l'autisme pourraient être associés à des formes de toxicité à la vitamine A, que cela soit en pré ou post natal.

La vaccination généralisée contre la rubéole a fortement diminué les cas de SRC. L'effet du vaccin contre la rubéole, aujourd'hui largement utilisé, a fait l'objet d'évaluation.

Une méta-analyse, en 2014, a examiné le lien potentiel entre les vaccinations infantiles et le développement de l'autisme. Elle a inclus des études de cohortes et cas-témoins, regroupant 1 256 407 enfants pour les cohortes et 9 920 pour les cas-témoins. Les résultats montrent qu'il n'existe aucune association significative entre la vaccination (incluant les vaccins ROR, le thimérosal et le mercure) et l'autisme (OR : 0.99; 95% CI : 0.92 to 1.06). Les analyses indiquent des odds ratios proches de 1, suggérant une absence de risque accru. Cette méta-analyse conclut que les vaccinations et leurs composants ne sont pas liés au développement de l'autisme, renforçant l'importance des vaccins pour la santé publique (Taylor et al, 2014[12]).

Malgré des preuves solides confirmant l'absence de dangerosité du vaccin, certains parents demeurent réticents à faire vacciner leurs enfants avec le vaccin ROR. En ce sens, les professionnels de santé jouent un rôle essentiel dans le processus de vaccination et dans la prévention des risques associés à son absence, qui peuvent inclure des complications graves, voire des décès liés à la rougeole et à d'autres maladies évitables (DeStefano et Shimabukuro 2019[13]).

Zika

Une épidémie du virus Zika (ZIKV) au Brésil en 2015 a conduit à une hausse des cas de microcéphalie. Il s'agit d'un virus tératogène affectant principalement le système nerveux central (SNC). Les anomalies incluent microcéphalie, malformations corticales et calcifications intracrâniennes.

L'infection par le ZIKV et les anomalies cérébrales ont été observées grâce à la détection du virus chez des enfants exposés pendant la grossesse, y compris la présence d'ARN viral et d'antigènes dans les tissus cérébraux et placentaires des fausses couches précoces.

Le ZIKV atteint le SNC fœtal en traversant la barrière placentaire via les cytotrophoblastes ou les macrophages placentaires infectés. Les dommages sont structurels, cognitifs, moteurs et comportementaux. L'infection peut survenir à tout moment de la grossesse, affectant divers stades du développement fœtal (Vianna et al, 2018[14]).

Une étude réalisée en 2021, montre qu'un garçon né durant l'épidémie de ZIKV au Brésil a reçu un diagnostic de TSA à 3 ans et 8 mois. Bien qu'aucune anomalie génétique pathogène n'ait été identifiée, il avait été exposé au ZIKV in utero, confirmé par des anticorps IgG positifs. Sa mère avait montré des symptômes de ZIKV pendant la grossesse. Ce cas met en évidence une possible association entre l'exposition prénatale au ZIKV et le développement de TSA, soulignant la nécessité d'un suivi des enfants exposés, même en l'absence de signes neurologiques précoces (Santi et al, 2021[15]).

Par ailleurs, en 2023, Roth et al ont réalisé une étude à Puerto Rico et ont utilisé le registre américain de la grossesse et des nourrissons de Zika (USZPIR). Ont été analysés les enfants nés entre le 1er janvier 2016 et le 31 mars 2018 de mères ayant des analyses biologiques incluant le virus Zika pendant leur grossesse. Ce rapport regroupe les données du USZPIR et du registre de l'autisme de Puerto Rico. Cette analyse a révélé que parmi les enfants exposés au virus Zika, la prévalence des diagnostics de TSA variait de 3,5 % à 5,3 %, selon le dénominateur utilisé. La prévalence estimée en 2018 du TSA dans des échantillons de la population générale des États-Unis continentaux variait de 1,3 % à 4,6 % chez les enfants de 4 ans et de 2,3 % à 4,5 % chez les enfants de 8 ans.

À Porto Rico, tout enfant échouant un dépistage standardisé de l'autisme, qu'il soit exposé ou non au virus Zika, bénéficie d'une évaluation approfondie dans le cadre du programme pédiatrique des Enfants ayant des Besoins Spéciaux en Santé et des Centres de l'Autisme, afin

de confirmer un diagnostic de TSA selon les critères du DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition). Les enfants correspondant aux critères du TSA sont alors inscrits dans le Registre de l'Autisme de Porto Rico.

Cependant, certaines limitations apparaissent dans cette étude ne permettant pas d'établir un lien significatif entre l'infection au virus Zika et l'apparition de TSA : (Roth et al, 2023[16]).

- Le suivi jusqu'à l'âge de 5 ans n'est pas encore complet, le TSA peut être identifié même plus tard dans l'enfance.
- Les comparaisons de la prévalence du TSA dans la population générale de Porto Rico ne sont pas encore disponibles.
- Les retards dans les demandes d'évaluation des enfants en raison de la pandémie de COVID-19 pourraient avoir diminué la prévalence estimée du TSA.
- Parmi les enfants ayant été exposés au Zika pendant la grossesse, le dépistage a été rapporté pour seulement les deux tiers d'entre eux.

L'Influenza (ou virus de la grippe)

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée en 2022 par Becerra-Culqui et al. Ont été étudiées 84 739 paires mère-enfant avec des accouchements entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2014 au sein de Kaiser Permanente Southern California. L'étude a analysé le lien entre la vaccination ou l'infection grippale prénatale et le TSA.

Parmi les femmes vaccinées, 2,3 % des enfants ont reçu un diagnostic de TSA. L'analyse n'a révélé aucune association significative entre la vaccination ou l'infection prénatale et le risque de TSA. Les résultats soutiennent les recommandations actuelles de vacciner les femmes enceintes pour protéger la mère et l'enfant contre les risques graves d'infection et ils ne vont pas dans le sens d'un lien direct entre l'influenza et les TSA (Becerra-Culqui et al,

2022[17]).

Une étude statistique, rétrospective concernant la pandémie de grippe de 1957 a recherché un lien entre infection par l'influenza et schizophrénie (Al-Haddad et al,2019[18]).

L'étude ne traite pas directement du lien entre le virus de la grippe et les troubles du spectre de l'autisme. Elle met cependant l'accent sur l'importance de la vaccination pour prévenir les

infections périnatales, afin de réduire les risques de développement anormal du fœtus ou d'apparition de troubles tels que la schizophrénie.

Ces études suggèrent que bien que l'exposition prénatale au virus de l'influenza puisse comporter certains risques pour le neurodéveloppement, en particulier la schizophrénie, les preuves liant spécifiquement l'influenza à l'autisme demeurent non concluantes. Des études supplémentaires sont nécessaires.

SARS-CoV-2 (COVID 19)

Compte tenu de l'impact mondial de la pandémie de COVID en 2019 et ses répercussions physiques et psychiques, les effets sur le développement neurodéveloppemental des nourrissons, en particulier sur leurs capacités cognitives et leurs interactions avec l'environnement, en lien avec les troubles du spectre de l'autisme (TSA) ont été explorés.

Chez les femmes enceintes infectées, on note le risque accru de complications, notamment prééclampsie ou de naissance prématurée (Wei et al, 2021[19]).

Ainsi, une méta-analyse suggère que des anomalies de l'immunité antivirale maternelle et/ou le fait d'accoucher en période de quarantaine, pourraient être associées à un risque de troubles du développement neurologique chez les enfants (Hessami et al, 2022[20]).

D'après l'étude, le neurodéveloppement global n'a pas été modifié par la pandémie de COVID-19, mais le fait de naître ou d'être élevé pendant la pandémie de SARS-CoV-2, est associé à un risque significatif de troubles de la communication chez les nourrissons.

On estime que 7 % (IC à 95 %, 4 %-10 %) des nourrissons ayant fait l'objet d'un dépistage neurodéveloppemental pendant la pandémie de COVID-19, sont jugés à risque de troubles du développement neurologique. Par ailleurs, 12 % (IC à 95 %, 6 %-18 %) de ceux exposés au SARS-CoV-2 pendant la gestation étaient à risque de tels troubles.

La première année de vie pendant la pandémie de COVID-19, indépendamment de l'infection maternelle, était significativement associée à un risque de retard de communication chez les enfants (Hessami et al, 2022[20]).

D'autres études sur l'impact de la période d'épidémie, avec notamment les quarantaines sur le comportement des enfants atteints de TSA ou de trouble du déficit de l'attention avec

hyperactivité (TDAH), ont révélé qu'il existe une forte probabilité de voir leurs symptômes comportementaux s'aggraver (Panda et al, 2021[21]).

Quant à l'impact biologique de l'infection au SARS-CoV-2 sur le développement de TSA, plusieurs études s'y sont intéressées. Tout d'abord, l'étude de Steinman en 2020 évoque une déficience en IGF-1 au sein du spectre autistique. Il semble que l'interleukine-6, lors d'infections liées aux coronavirus, réduise les défenses immunitaires en supprimant l'IGF-1, ce qui pourrait entraîner des troubles du spectre autistique en raison de cette déficience. Ainsi, une augmentation des cas d'autisme pourrait être observée chez les enfants de femmes enceintes gravement affectées par le COVID-19 (Steinman,2020[22]). D'autre part, le virus SARS-CoV-2 peut, via les mastocytes, entraîner une inflammation cérébrale altérant les connexions nerveuses. La perturbation des connexions abaisse alors le seuil de peur et perturbe l'expression des émotions, comme observé dans le TSA (Theoharides, 2021[23]).

Plus récemment, chez des rates gestantes, des recherches sur les organoïdes placentaires, embryonnaires et cérébraux suggèrent que le virus COVID-19 pourrait affecter les organes embryonnaires, y compris le cerveau, par l'impact de la protéine de pointe (spike) du SARS-CoV-2. Les résultats montrent que les rats mâles exposés à la protéine de pointe présentaient un taux plus élevé de performance altérée dans les études comportementales, notamment dans le test social à trois chambres, l'analyse de l'apprentissage par évitement passif, le test en champ libre, le test du rotarod et le comportement de culture induit par la nouveauté, indicatifs de symptômes autistiques. Les rats mâles exposés à la protéine de pointe ont présenté des niveaux significativement plus élevés de malondialdéhyde (MDA), de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), d'interleukine-17 (IL-17), de facteur nucléaire kappa B (NF-κB), de lactate et des niveaux plus bas de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), que le groupe témoin. L'étude suggère une association potentielle entre l'exposition prénatale à la protéine de pointe de la COVID-19 et des problèmes neurodéveloppementaux, tels que le trouble du spectre autistique (Erdogan et al, 2023[24]). Étant donné le faible recul clinique sur la pandémie, des études complémentaires à moyen et long terme devront être entreprises afin d'étudier l'impact du virus sur le développement fœtal.

B) Les infections bactériennes

Listériose/ Listeria monocytogenes :

L'étude expérimentale de Lee et al, en 2023, sur des souris a exploré le lien entre l'infection par *Listeria monocytogenes*, l'ampleur de son impact en fonction de l'intensité de l'infection ainsi que les différences observées chez les souris infectées selon leur sexe. Des souris gestantes ont été infectées avec une souche bioluminescente de *Listeria* pour suivre l'infection placentaire et analyser ses effets sur le cerveau fœtal et les comportements des descendants.

L'infection placentaire a induit des altérations différentes en fonction du sexe de la souris, ainsi qu'un développement cortical anormal corrélé aux niveaux d'infection placentaire. Les descendants mâles ont présenté des interactions sociales anormales. Les femelles, elles, ont montré une anxiété accrue.

Une infection bactérienne par Listeria peut engendrer une lamination corticale anormale prénatale corrélée aux niveaux d'infection placentaire. Il est constaté un comportement assimilé à des TSA chez le mâle et des niveaux accrus d'anxiété chez les descendants femelles. Des études complémentaires sont nécessaires au vu du peu de références sur ce sujet. (Lee et al, 2023[25]).

Escherichia coli

Escherichia coli (E. coli) joue un rôle important dans le microbiote intestinal. Elle agit comme une bactérie commensale chez les individus en bonne santé et peut devenir un pathogène potentiel dans certaines conditions.

L'étude de Xu et al, en 2019, a révélé que les enfants atteints de troubles du spectre autistique présentaient une diminution de certaines souches d'*E. coli* et d'autres bactéries, par rapport à des enfants sans TSA. Ces perturbations dans la composition du microbiote intestinal pourraient affecter la perméabilité de la barrière intestinale, modifier les réponses immunitaires et la production de métabolites neuro actifs. Le développement cérébral et le comportement en seraient modifiés.

Par ailleurs, des traitements comme les probiotiques, la thérapie par transfert de microbiote et les antibiotiques ont montré des résultats prometteurs pour améliorer les troubles gastro-intestinaux et les comportements associés aux TSA (Xu et al, 2019[26]).

Le lien entre la santé intestinale (et son microbiote) en lien avec le développement de TSA sera approfondi dans une partie ultérieure.

Infection néonatales sévères précoces/ sepsis néonatal :

Il s'agit d'une infection sévère, généralement bactérienne, au cours de la période néonatale. Les symptômes non spécifiques comprennent une diminution de l'activité spontanée, apnée, vomissement, diarrhée, distension abdominale, nervosité, ictère, convulsions, instabilité thermique ainsi qu'une bradycardie. La majorité des cas sont dus à des streptocoques du groupe B et à des bactéries entériques Gram négatives (majoritairement Escherichia coli) (Tesini, 2022[27]).

Une étude rétrospective a examiné l'association entre le sepsis néonatal et le risque d'autisme chez les enfants, tout en évaluant si ce risque variait en fonction du moment de l'exposition, du sexe de l'enfant et de son origine ethnique/raciale. Le dossier médical a permis d'établir le sepsis néonatal et des spécialistes médicaux ont réalisé le diagnostic d'autisme. (Getahun et al, 2023[28])

- Les enfants exposés au sepsis néonatal présentaient des taux d'autisme plus élevés que les non-exposés (3,43 vs 1,73 pour 1 000 années-personnes ; aHR : 1,67, intervalle de confiance [IC] : 1,39-2,00).
- Le risque accru d'autisme concernait à la fois les naissances prématurées (aHR : 1,47 ; IC : 1,09-1,98) et à terme (aHR : 1,63 ; IC : 1,29-2,06).
- Bien que l'association entre sepsis néonatal et autisme variait selon les groupes ethniques, elle restait significative pour tous, sauf pour les Asiatiques/Pacifiques.
- L'effet du sepsis sur le risque d'autisme était significatif chez les garçons et les filles, mais semblait plus marqué chez les filles selon les taux d'incidence et les estimations de risque.

Le sepsis néonatal est associé à un risque accru de diagnostic d'autisme chez les enfants nés prématurément ou à terme, et cette association est observée pour presque tous les groupes ethniques, ainsi que pour les deux sexes.

Infection par streptocoques : Exemple du PANDAS

a) Définition et manifestations cliniques

PANDAS = “Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus infections.”

→ Troubles neuropsychiatriques auto-immuns pédiatriques associés aux infections streptococciques.

Les troubles neuropsychiatriques auto-immuns pédiatriques associés aux infections streptococciques (PANDAS) désignent des affections cliniques se manifestant par l'apparition brutale de troubles obsessionnels compulsifs et/ou de tics, souvent accompagnés d'autres symptômes comportementaux, chez des enfants ayant contracté une infection streptococcique.

D'autres troubles similaires, tels que le syndrome neuropsychiatrique pédiatrique à début aigu (PANS), les symptômes neuropsychiatriques aigus de l'enfance (CANS) et les troubles neuropsychiatriques auto-immuns pédiatriques déclenchés par une infection (PITANDs), ont également été décrits.

Introduits pour la première fois en 1998, les PANDAS restent un sujet de controverse dans le domaine médical (Prato et al, 2021[29]). Ainsi en 1998, des critères diagnostiques pour le PANDAS ont été établis, nous les retrouvons dans la Table 1 de l’article de Wilbur et al ,2019[30] ci-dessous :

1998 PANDAS criteria

1) Presence of diagnosis of OCD and/or tic disorder (must meet lifetime diagnostic criteria by DSM-III-R, DSM-IV, or DSM-IV-TR)

2) Paediatric onset (symptoms first evident between age 3 and beginning of puberty)

3) Episodic course (characterized by abrupt onset of symptoms or dramatic symptom exacerbations).

4) Association with group A beta-hemolytic streptococcus infection.

5) Association with neurologic abnormalities

Figure 1 : critères diagnostiques du PANDAS en 1998, "PANDAS/PANS in childhood: Controversies and evidence" Wilbur et al, 2019.

En 2012, des limites de la définition du syndrome PANDAS ont été mises en évidence. De nouveaux critères diagnostiques ont été proposés pour mieux définir ce groupe de patients, accompagnés d'un nouveau terme diagnostique : PANS. (Wilbur et al, 2019[30]).

2012 PANS criteria

1) Abrupt, dramatic onset of obsessive-compulsive disorder or severely restricted food intake (<48 h). The obsessive-compulsive symptoms must be severe and frequent enough to meet DSM-IV criteria for OCD.

2) Concurrent presence of additional neuropsychiatric symptoms, with similarly severe and acute-onset, from at least two of the following categories:

a. Anxiety

b. Emotional lability and/or depression

c. Irritability, aggression, and/or severely oppositional behaviours

d. Behavioural (developmental) regression

e. Deterioration in school performance

f. Sensory or motor difficulties

g. Somatic signs or symptoms, including sleep disturbances, enuresis, or urinary frequency.

3) Symptoms are not better explained by a known neurologic or medical disorder, such as Sydenham chorea, systemic lupus erythematosus, Tourette syndrome, or others.

Figure 2 : Critères diagnostiques du PANS en 2012, "PANDAS/PANS in childhood : Controversies and evidence" Wilbur et al, 2019.

La définition du PANS exclut les troubles moteurs (tics) comme critère principal, supprime la limite d'âge prépubère et met l'accent sur le TOC et les troubles alimentaires restrictifs.

Les Troubles obsessionnels observés dans le PANDAS et ses dérivés sont souvent associés à d'autres troubles tels que le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), une anxiété de séparation, des comportements oppositionnels et une labilité émotionnelle. Le tableau ci-dessous recense ces troubles et leur degré d'importance dans chaque catégorie (PANDAS/PANS/CANS/PITANDs) :

Diagnostic criteria of PANDAS, PANS, CANS, and PITANDs.

	PANDAS	PANS	CANS	PITANDs
OCD	++	++	++	++
Tic disorder	++	+	+	++
Restricted food intake	+/–	++	+/–	+/–
Neurological abnormalities	+	+	+	+
Relationship between symptoms and an infection	++	+/–	+/–	++
Anxiety	+/–	+	+	+/–
Emotional lability	+/–	+	+	+/–
Somatic symptoms	+/–	+	+	+/–
Behavioral regression	+/–	+	+	+/–
Deterioration in school performance	+/–	+	+/–	+/–
Behavioral abnormalities	+	+	+	+
Psychosis	+/–	+/–	+	+/–
Dysgraphia	+/–	+/–	+	+/–
Clumsiness	+/–	+/–	+	+/–
Hyperactivity	+/–	+/–	+	+/–

Figure 3 : Présence ou absence de critères diagnostiques des PANDAS/PANS/CANS/PITANDs, "Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS) : A Narrative Review of Literature Data" Prato et al, 2021

b) Infection streptococcique et origine auto-immune controversée

Le lien entre l'infection et l'apparition brutale des symptômes a été étudié. Les symptômes neuropsychiatriques peuvent apparaître jusqu'à 9 mois après une infection à Streptocoque.

Certaines études ne trouvent aucune association entre l'infection à streptocoque et l'apparition brutale de symptômes neuropsychiatriques (Leckman et al, 2011[31]) ou l'augmentation de ces symptômes (Luo et al, 2004[32]). Par ailleurs, des auteurs relèvent le fait que les PANDAS semblent davantage liés à des infections déclenchant une auto-immunité, pas nécessairement associée à une infection par streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (GABHS), comme on le supposait auparavant (Marazziti et al, 2023[33]).

En 2017, une étude de cohorte danoise sur 17 ans s'est interrogée sur le lien entre l'infection streptococcique de la gorge et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les patients ont été suivis dans le Registre central psychiatrique national pour un diagnostic de trouble mental, de TOC ou de troubles des tics (troubles involontaires compulsifs). L'étude a inclus 1 067 743 enfants (<18 ans). Parmi ceux-ci, 638 265 ont passé un test streptococcique, dont 349 982 ont obtenu un résultat positif au moins une fois. Les individus avec un test streptococcique positif présentaient un risque accru de développer un trouble mental (n = 15 408 ; IRR, 1,18 ; IC 95 %, 1,15-1,21 ; P < 0,001), en particulier un trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (n = 556 ; IRR, 1,51 ; IC 95 %, 1,28-1,77 ; P < 0,001) et des troubles des TICS (n = 993 ; IRR, 1,35 ; IC 95 %, 1,21-1,50 ; P < 0,001), par rapport aux individus au test streptococcique négatif. Les résultats sont significatifs. (Wilbur et al, 2019[30])

Tous les patients répondant aux critères diagnostiques des PANDAS ou du PANS devraient faire l'objet d'une évaluation biologique selon Prato et al, 2021[29] :

- Numération formule sanguine complète
- Indicateurs des fonctions hépatiques (Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines...) et rénales (créatinine, acide urique, électrolytes…)
- Marqueurs inflammatoires tels que la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) et la protéine C-réactive (CRP)
- Un bilan métabolique
- Une analyse d'urine (protéinurie, sédiments urinaire…)

Le diagnostic des PANDAS repose sur la preuve d'une infection streptococcique récente ou en cours, confirmée par un prélèvement positif de la gorge et/ou une augmentation des titres d'antistreptolysine-O (ASO) ou d'anti-DNase B.

Plusieurs études référencées ci-dessous (Figure 4) ont montré des niveaux simultanément élevés d'ASO et d'anti-DNase B chez les patients atteints de PANDAS comparés aux témoins. Cependant, ces résultats positifs ne distinguent pas entre un simple portage de l'infection et une

infection aiguë ; ils attestent uniquement d'une exposition à une infection streptococcique. De plus, les tests ASO ou anti-DNase B peuvent générer des résultats faux positifs ou faux négatifs.

Le tableau ci-dessous (Figure 4) récapitule les études ayant analysé la variation des dosages d'antistreptolysine et d'anti-DNase B chez les patients atteints de PANDAS. Si on globalise ces 12 études (915 patients /750 contrôles) seules 4 (155 patients / 131 contrôles) ne trouvent pas de différence. Des biais de recrutement, de critères diagnostics peuvent expliquer ces variations. Cela met en évidence que les titres étaient supérieurs dans le groupe test que dans le groupe contrôle.

Studies that investigated titers of antistreptolysin-O (ASO) and anti-DNase B in patients with PANDAS.

References	No. of patients/controls	ASO	Anti-DNAse B
Pavone et al. (14)	22/22	> control	> control
Luo et al. (21)	47/19	= control	= control
Kurlan et al. (15)	40/40	> control	> control
Morris et al. (16)	30/30	> control	> control
Bernstein et al. (2)	21/19	= control	= control
Murphy et al. (3)	41/68	> control	> control
Morris-Berry et al. (22)	44/24	= control	= control
Murphy et al. (23)	43/69	= control	= control
Stagi et al. (17)	77/191	> control	> control
Cox et al. (18)	311/16	> control	> control
Stagi et al. (19)	179/224	> control	> control
Chain et al. (20)	60/28	> control	> control

Figure 4 : Titres d'ASO et anti-DNase B chez des patients diagnostiqués avec des PANDAS, ""Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS) : A Narrative Review of Literature Data" Prato et al 2021.

Dans le diagnostic de PANS, il existe d'autres agents pouvant provoquer des symptômes similaires tels que Mycoplasma pneumoniae, des virus tels que le virus de la grippe, le virus

d'Epstein-Barr, ainsi que Borrelia burgdorferi (maladie de Lyme). Ils sont également des déclencheurs infectieux potentiels et devraient être inclus dans l'évaluation des agents infectieux pour le PANS (Prato et al, 2021[29]).

D’autres marqueurs biologiques ont été étudiés :

- Un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène de surface des lymphocytes B, le D8/D1, utilisé comme marqueur potentiel de susceptibilité aux PANDAS. Il n'est plus utilisé en raison de sa faible spécificité pour le diagnostic des PANDAS.
- Le niveau de vitamine D, modulatrice de l’immunité, a révélé des taux faibles chez les patients atteints de PANDAS ainsi que chez ceux atteints de PANS. De même, le niveau de vitamine D n’est pas un marqueur spécifique au PANDAS puisque de faibles taux sont également retrouvés dans d’autres troubles mentaux tels que l’autisme.
- Le niveau de ferritine et de fer chez les patients atteints de PANS. Une hypoferritinémie serait associée aux PANS avec parfois un niveau sérique de fer faible également.
- Des anomalies de la fonction thyroïdienne et des maladies auto-immunes thyroïdiennes ainsi qu’une association avec la maladie cœliaque ont également été recherchées. Des anticorps anti-transglutaminase et anti-thyroïdiens ont été détectés respectivement chez 1,2 à 11 % et 2,46 à 36 % des patients atteints de PANDAS ou de PANS, tandis que des anomalies de la TSH et/ou des niveaux faibles de T4 ont été retrouvées dans 3,8 à 11 % des cas. (Prato et al, 2021[29]).
- La mesure des anticorps auto-immuns antinucléaires (ANA) ou d’autres (anticorps anti-b2-glycoprotéine, anticorps anti-cardiolipine, anticorps anti-phospholipides et anticoagulant lupique) a donné des résultats divergents. Des titres ANA positifs ont été observés chez 0,5 à 37,1 % des patients atteints de PANDAS/PANS, alors qu’aucun autre auto-anticorps n’a été détecté. L’origine purement auto-immune reste donc controversée.

Des cibles auto-immunes identifiées ont été utilisées pour développer le **Cunningham Panel**, un ensemble de tests sanguins commercialement disponibles. Ils sont utilisés pour mesurer la dysfonction immunitaire liée aux conditions neuropsychiatriques associées à un facteur déclencheur infectieux.

Ce panel de test a pour objectif de mesurer les auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de la dopamine D1 et D2, la tubuline, le lysoganglioside-GM1 et la protéine kinase dépendante du calcium/calmoduline II (CaMKII).

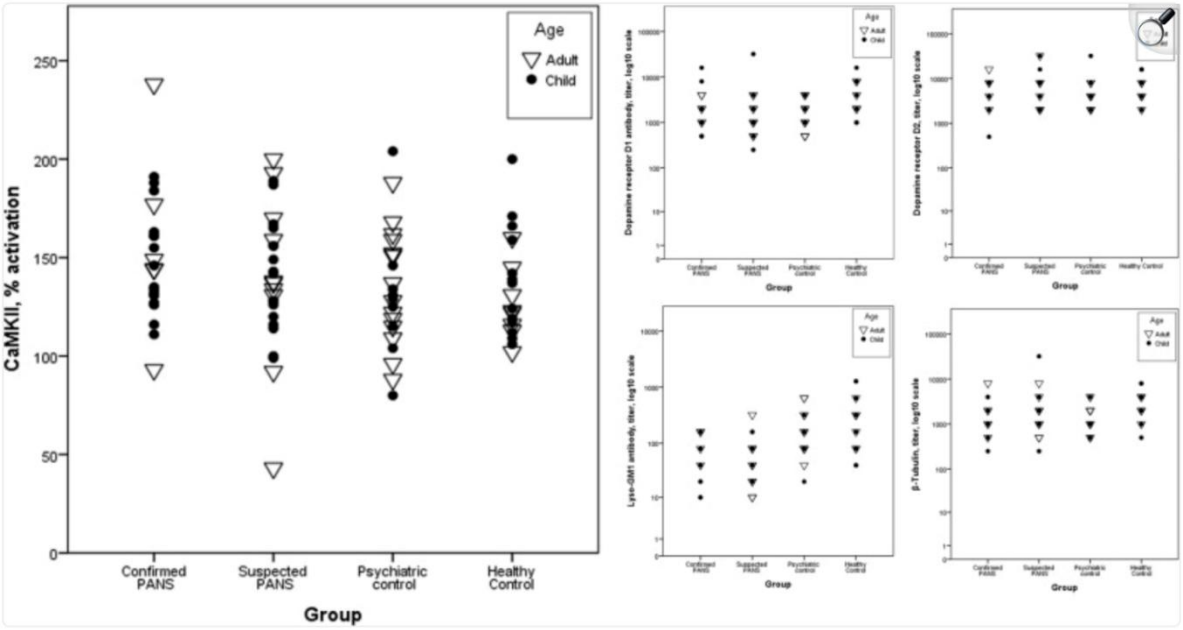


Figure 5 : Exemple d'un Cunningham Panel dans "The Cunningham Panel : concerns remain", Bejerot et al, 2019[34].

c) Traitements

Quand il s'agit de traiter les troubles obsessionnels, la thérapie cognitivo-comportementale ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), sont les principaux traitements proposés. Environ 50 % à 80 % des patients atteints de TOC répondent à ces traitements mais une proportion significative de patients présente une résistance au traitement. Pour les troubles des tics, les interventions comportementales, telles que la formation à l'inversion des habitudes, et les traitements psychopharmacologiques sont recommandés. Cependant, lorsque l'étiologie infectieuse ou auto-immune est suspectée, comme cela est le cas dans le PANDAS, ces traitements standards pour le TOC et les tics peuvent s'avérer insuffisants. D'autres options sont envisagées comme les antibiotiques ou l'amygdalectomie pour traiter et/ou prévenir les infections à streptocoque du groupe A (GABHS). Pour supprimer le système immunitaire chez les patients présentant un TOC à étiologie auto-immune supposée, des corticostéroïdes, des échanges plasmatiques thérapeutiques (TPE), des immunoglobulines intraveineuses (IVIG), ou des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) ont été utilisés. Par ailleurs, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour améliorer les

symptômes psychiatriques de PANDAS et de PANS a également été suggérée, en cohérence avec la théorie de l'étiologie auto-immune. La prise en charge des PANS et PANDAS repose sur l'expérience clinique et la recherche. Les traitements immunomodulateurs et d'antibiotiques sont utilisés en complément des traitements psychiatriques standards (Sigra et al, 2018[35]).

En résumé, diverses infections virales et bactériennes peuvent jouer un rôle dans le développement des TSA. Les infections, comme celles par les streptocoques, peuvent déclencher des troubles neuropsychiatriques tels que le PANDAS. Bien que l'origine exacte reste controversée, des recherches suggèrent une réponse auto-immune, avec des symptômes pouvant apparaître après l'infection. L'approche demeure sujette à débat et nécessite davantage de recherches.

II) Le microbiote

La forte prévalence des troubles gastro-intestinaux chez les patients atteints de TSA a incité les scientifiques à examiner le microbiote intestinal comme un déclencheur potentiel de la pathogenèse des TSA. Ainsi, de nombreuses études ont établi un lien entre la dysbiose microbienne intestinale, fréquemment observée chez les patients autistes, et la modulation des fonctions cérébrales ainsi que du comportement social (Alharthi et al, 2022[36]). Nous allons ainsi aborder le rôle de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans l'autisme.

A) Définition et rôle du microbiote/microbiome

Le microbiote intestinal humain est constitué de millions de micro-organismes, et il est reconnu qu'une composition microbienne équilibrée joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie. À l'inverse, toute perturbation de cet équilibre peut entraîner des répercussions négatives sur la santé. Cet organe à part entière est capable de produire une grande variété de métabolites et de substances neuroactives. Environ 40 % des métabolites humains, ayant une action sur le corps dans son intégralité, sont générés par le microbiome intestinal (Alharthi et al, 2022[36]). Ainsi, un déséquilibre dans la diversité ou la quantité des microbiotes intestinaux durant des périodes critiques du développement de l'enfant peut avoir un impact sur le système nerveux central et le système nerveux entérique. Ces deux systèmes nerveux constituent, avec le microbiote, l'axe

microbiote-intestin-cerveau. Cet axe met en évidence la communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le cerveau.

De nombreux micro-organismes sont commensaux pour l'homme, ils évoluent avec lui sans causer de préjudice, notamment dans la bouche, sur la peau, les yeux, les voies respiratoires, les voies urogénitales et les intestins. Ces micro-organismes incluent des bactéries, des champignons, des virus, des archées et des protozoaires.

→ Il est important de noter que l'ensemble de ces microbes est appelé le "microbiote". Le terme "microbiome" fera, lui, référence à leur génome.

Cet envahissement microbien débute dès la période prénatale, comme le suggère la présence de microbes dans le placenta, le liquide amniotique, le méconium et le sang du cordon ombilical. Un nourrisson né par voie vaginale est exposé aux microbes vaginaux de sa mère, tandis qu'un bébé né par césarienne entre en contact avec les microbes cutanés maternels. Environ 75 % du microbiote fécal des bébés nés par voie vaginale sont liés au microbiote fécal de leur mère, contre environ 41 % pour les bébés nés par césarienne (Alharthi et al, 2022[36]). L'allaitement, l'alimentation ainsi que les premiers pas dans la vie du nourrisson forment son microbiote. Une ingestion de substitut de lait maternel (lait industriel) fournit, d'après les études, une diversité microbienne plus faible que celle obtenue avec du lait maternel. Une fois le passage à l'alimentation solide, une évolution majeure se produit dans la flore intestinale du nouveau-né. La diversité microbienne devient optimale à l'adolescence, elle se rapproche d'une flore adulte, chacun ayant sa propre diversité commensale. À l'âge adulte, la nutrition et l'usage d'antibiotiques sont les principaux facteurs influençant la composition du microbiote intestinal tout au long de la vie. Le microbiote adulte peut donc évoluer, il n'est pas dans un état figé.

L'illustration ci-dessous montre l'abondance relative des principaux phylums du microbiote intestinal humain à travers différentes étapes de la vie, étudiée par des approches métagénomiques ou de séquençage de l'ARN 16S. On remarque la part importante des Actinobactéries au début de la vie de l'individu, laissant place aux Bacteroidetes puis aux Firmicutes au fil du temps en majeure partie. Les bactéries intestinales appartiennent principalement aux phylums **Firmicutes**, **Bacteroidetes**, **Actinobacteria**, et **Proteobacteria**, représentant 90 % des bactéries totales.

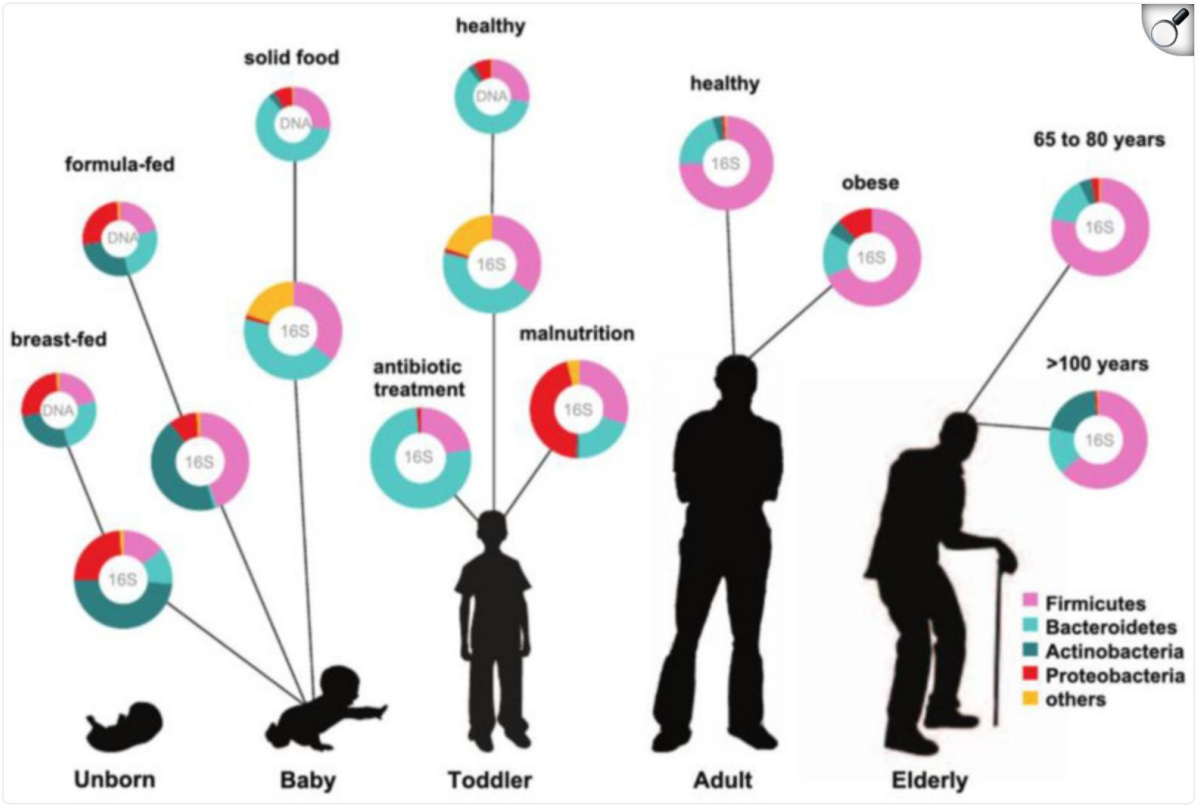


Figure 6 : "Abondance relative des principaux phylums du microbiote intestinal humain à travers différentes étapes de la vie, étudiée par des approches métagénomiques (ADN) ou de séquençage de l'ARN 16S » Cette figure est issue de l'étude d'Ottman et al." (Alharthi et al, 2022)

B) Influence du microbiote/microbiome sur les TSA

Chez un enfant autiste, on remarque des préférences alimentaires sélectives et des comportements alimentaires difficiles. Un certain nombre de mécanismes expliquent l'interaction entre la nutrition, le microbiote intestinal et les symptômes du TSA via l'axe microbiote-intestin-cerveau, incluant des voies immunitaires, hormonales ou neuronales (Berding et Donovan, 2016[37]). La constipation, la diarrhée, le reflux gastro-œsophagien, les ballonnements, la douleur et l'inconfort sont rapportés avec des prévalences variables. Le trouble du spectre autistique se distingue par une diminution du rapport Bacteroidetes/Firmicutes, une baisse des Bacteroidetes, ainsi que d'autres déséquilibres microbiens. Les patients ayant des TSA présentent des troubles digestifs qui pourraient être dus à : une diminution en enzyme digestive, une malabsorption des glucides, une alimentation sélective, des toxines bactériennes ou à un métabolisme perturbé de la sérotonine et de l'inflammation (Settanni et al, 2021[38]).

→ L'étude de Sharon et al, 2019, rapporte que des souris germ-free (GF), après avoir été colonisées par le microbiote fécal d'enfants autistes, manifestent des comportements similaires

à ceux du TSA. Le microbiote intestinal a été transplanté chez des souris GF à partir de donneurs humains, soit des enfants autistes, soit de leurs frères et sœurs en développement typique comme groupe témoin. Les souris colonisées avec le microbiote d'enfants autistes ont montré plus de comportements autistiques que les souris du groupe témoin. Les auteurs ont également observé que le groupe de souris autiste avait une augmentation de certaines familles bactériennes **Clostridiaceae**, **Lactobacillales**, **Enterobacteriaceae** et **Bacteroides** par rapport au groupe témoin (Sharon et al, 2019[39]).

Le phylum **Bacteroidetes**, en quantité diminuée chez un patient ayant des TSA, est responsable de la digestion des polysaccharides. Par conséquent, la digestion anormale des glucides et une dysbiose muqueuse dans l'intestin pourraient être expliquées par la réduction de cette enzyme. L'hypothèse selon laquelle les symptômes gastro-intestinaux liés au TSA sont associés à un changement dans l'équilibre microbien est retenue.

L'étude de Alharthi et al, effectuée en 2022[36], énumère les micro-organismes et leur augmentation/diminution dans le microbiote de patients atteints de TSA, elle met en lumière le déséquilibre microbien observé :

AUGMENTATION :

- Actinobacteria
- Betaproteobacteria
- Lactobacillus
- Ruminococcus
- Escherichia-Shigella
- Desulfovibrio spp
- Sutterella spp
- Clostridium de la famille XVIII
- Clostridium bolteae
- Clostridium perfringens
- Clostridium perfringens
- Candida albicans

- Saccharomyces cerevisiae

→ Clostridium produit des neurotoxines qui exacerbent les symptômes autistiques et a été lié à l'échelle de classification de l'autisme infantile (CARs), qui détermine la gravité du TSA.

→C. perfringens peut produire des toxines, en particulier la toxine Beta2, qui est associée à un ratio accru d'anomalies gastro-intestinales telles que des intoxications alimentaires et de la diarrhée

→Candida Albicans produit de l'ammoniac et d'autres toxines**.**

DIMINUTION :

- Ratio Bacteroidetes/Firmicutes
- Bifidobacterium
- Enterococcus
- Coprococcus
- Prevotella
- Veillonellaceae
- Akkermansia
- Aspergillus versicolor

→ A. versicolore peut produire des métabolites anti-inflammatoires, mais leur quantité insuffisante pourrait entraîner une inflammation.

Par ailleurs, la surconsommation d'antibiotiques chez les enfants autistes pourrait également engendrer un déséquilibre microbien. En ciblant les agents pathogènes et les bactéries commensales, les antibiotiques perturbent l'homéostasie corporelle.

C) Axe microbiote-intestin-cerveau

Anatomie et processus chimique

Il existe donc une connexion bidirectionnelle majeure entre le cerveau et l'intestin, à laquelle on peut ajouter le microbiote, intermédiaire essentiel. Cette voie implique à la fois des signaux efférents et afférents.

Rappel :

- Les fibres afférentes reçoivent des signaux provenant d'autres cellules nerveuses ou de récepteurs présents dans les organes sensoriels.
- Les fibres efférentes envoient des signaux du système nerveux central à d'autres nerfs, aux muscles ou à d'autres organes.
- Les signaux ne se propagent que dans un seul sens dans une cellule nerveuse

Dans le cas du microbiote, les signaux afférents proviennent du tractus gastro-intestinal vers le cerveau. Ils incluent le système entéroendocrinien, les cytokines, les métabolites, les produits d'origine intestinale et les molécules neuroactives. Les signaux efférents, eux, partent du cerveau pour atteindre la paroi intestinale et comprennent la régulation neuroendocrinienne et autonome. Il est à noter que 90 % des fibres vagales reliant le cerveau et l'intestin sont afférentes, ce qui suggère que l'intestin agit davantage comme un émetteur que comme un récepteur (Alharthi et al, 2022[36]).

Les voies métaboliques, endocriniennes, neuronales et immunologiques reliant l'intestin au cerveau sont représentées ci-dessous (figure 7). Elles englobent le nerf vague, l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (HPA), la production de métabolites bactériens, les médiateurs immunitaires et la signalisation entéro-endocrinienne.

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est associée à l'apparition de facteurs de stress ou de dysbiose, ce qui entraîne une augmentation de la libération de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) par l'hypothalamus. Cela stimule ensuite la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse antérieure. Sous l'influence de l'ACTH, la glande surrénale commence à produire et à libérer l'hormone du stress (cortisol), qui joue un rôle clé dans la modulation des fonctions immunitaires et de barrière de l'intestin (Góralczyk-Bińkowska et al, 2022[40]).

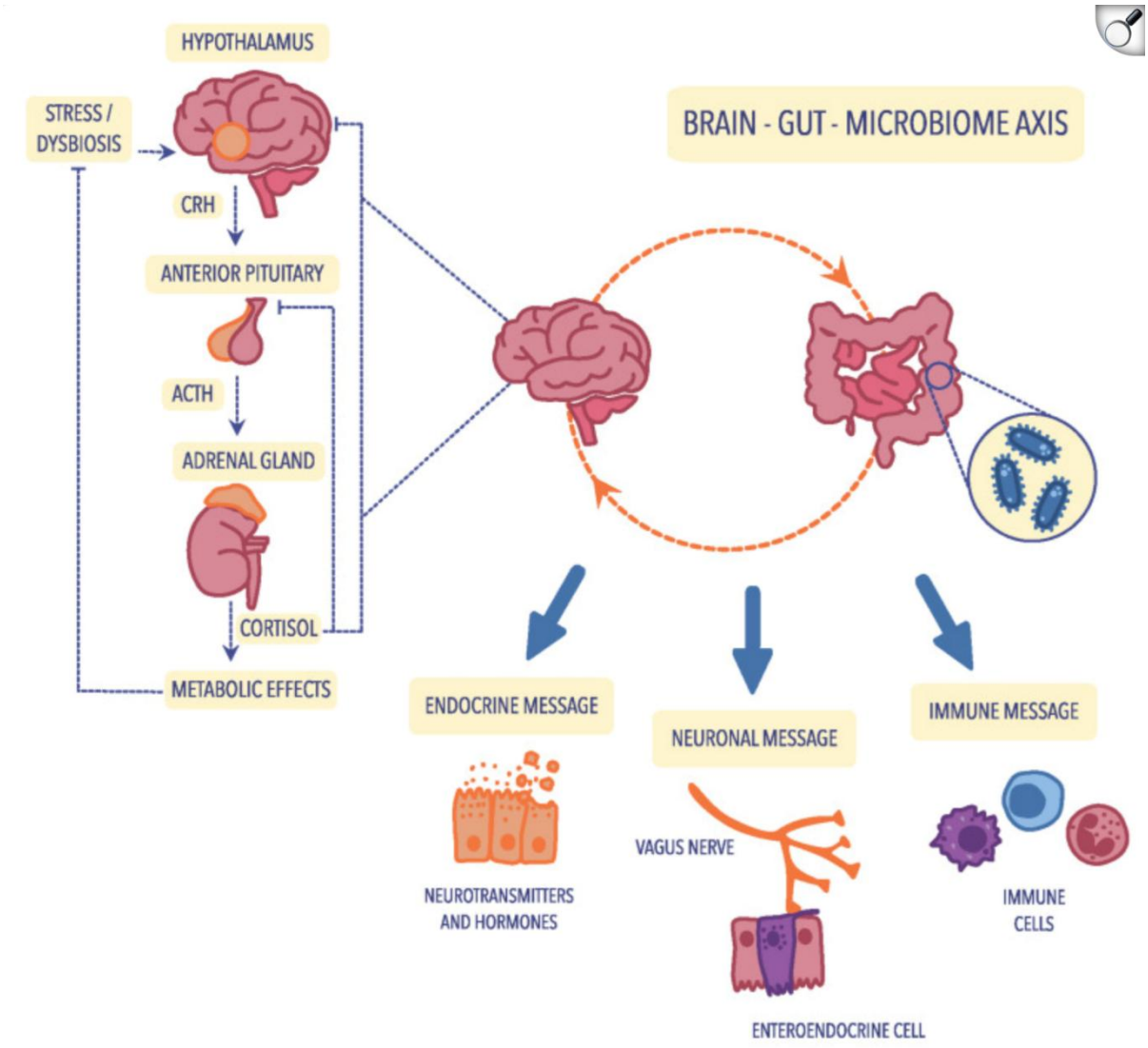


Figure 7 : "La communication bidirectionnelle de l'axe microbiote–intestin–cerveau médiée par les voies immunitaire, neuroendocrinienne et neuronale" (Góralczyk-Bińkowska et al, 2022)

Ainsi, l'axe HPA constitue un intermédiaire par lequel le cerveau peut contrôler l'activité des cellules effectrices intestinales, la perméabilité intestinale, la motilité, le mucus et l'immunité, entraînant la translocation des composants microbiens intestinaux. L'étude d'Alharthi et al a montré que le microbiote intestinal pouvait influencer l'axe HPA. En effet, chez des souris exemptes de germes, soumises à un stress de contention, on observe une augmentation de la concentration sérique des deux hormones du stress couramment associées, l'ACTH et la CRH. Toutefois, la colonisation de jeunes souris avec *Bifidobacterium infantis* a inversé ces anomalies hormonales, preuve d'une influence intestinale sur le cerveau (Alharthi et al, 2022[36]).

Dans la même étude, une réduction de l'expression du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) et du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) a également été observée dans le

cortex cérébral et l'hippocampe des souris. Cela a influencé l'expression et la libération de la CRH, agissant ainsi sur la fonction de l'axe HPA.

Chez les personnes atteintes d'autisme, une modification des taux d'ARNm pour les récepteurs des glucocorticoïdes et le récepteur 1 de la CRH, a été observée, suggérant également d'une altération de cette voie dans les TSA (Alharthi et al, 2022[36]).

D) Implication des micro-organismes intestinaux dans le fonctionnement cérébral

Les bactéries intestinales produisent divers composés tels que l'acide γ-aminobutyrique (GABA) (Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp.), l'acétylcholine (Lactobacillus spp.), la sérotonine (Escherichia spp., Candida spp., Enterococcus spp.), la dopamine (Bacillus spp.) et la noradrénaline (Bacillus spp., Saccharomyces spp.). Ces substances sont non seulement impliquées dans la communication au sein de la microflore intestinale, mais aussi dans des effets systémiques et périphériques influençant le fonctionnement cérébral.

Le microbiote intestinal influence le métabolisme de l'acide glutamique (glutamate), ce dernier étant un stimulateur du système nerveux central. L'acide glutamique est produit dans les cellules gliales à partir de la glutamine, avec l'aide de l'enzyme glutaminase. Le récepteur le plus important du système glutamatergique est le récepteur NMDA. Physiologiquement, l'acide glutamique constitue la base de l'apprentissage et de la mémoire. Par conséquent, il a été largement utilisé dans le traitement des troubles de la mémoire et de l'épuisement nerveux. Cependant, un excès de cet acide entraîne une surexploitation des récepteurs glutamatergiques et, par conséquent, des lésions neuronales. Tant la glutamine que l'acide glutamique sont convertis en GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur, dans d'autres voies métaboliques. Plusieurs études ont rapporté que le microbiote intestinal affecte non seulement le niveau de GABA, mais aussi son métabolisme. (Góralczyk-Bińkowska et al, 2022[40])

Par ailleurs, la sérotonine, « hormone du bonheur », est principalement produite dans le tractus gastro-intestinal, où 95 % de la sérotonine est synthétisée par les cellules de la muqueuse et les neurones de l'intestin. La sérotonine, métabolisée à partir du tryptophane, est impliquée dans plusieurs fonctions corporelles, telles que la régulation de la douleur, du sommeil et de l'humeur. Des troubles dans le métabolisme de la sérotonine sont associés à certaines maladies gastro-intestinales, par exemple les maladies inflammatoires de l'intestin ou l'appendicite. De

plus, des bactéries intestinales, comme *Bifidobacterium infantis,* influencent le métabolisme du tryptophane en augmentant son taux corporel (Góralczyk-Bińkowska et al, 2022[40]).

In fine, l'axe microbiote-intestin-cerveau joue un rôle clé dans la modulation des troubles du spectre de l'autisme. Les déséquilibres microbiens observés chez les patients autistes influencent à la fois les fonctions gastro-intestinales et cérébrales en affectant la production de neurotransmetteurs et en perturbant la communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau. Ces découvertes suggèrent que la modulation du microbiote intestinal pourrait représenter une voie thérapeutique prometteuse pour améliorer la gestion des TSA.

III) Mécanismes communs, immunité et inflammation

A) Activation de l'immunité maternelle

L'activation immunitaire maternelle (MIA pour « Maternal Immune Activation ») durant la grossesse se caractérise par la réponse inflammatoire induite chez la mère déclenchée par un facteur infectieux ou non-infectieux. En particulier, les agents pathogènes tels que les bactéries, les virus et les parasites peuvent provoquer une MIA. La MIA expose le fœtus a une inflammation prénatale pouvant altérer son développement et finalement augmenter sa susceptibilité à contracter des pathologies neuropsychiatriques tels que la schizophrénie ou les troubles du spectre de l'autisme (Delhaye, 2023[41]).

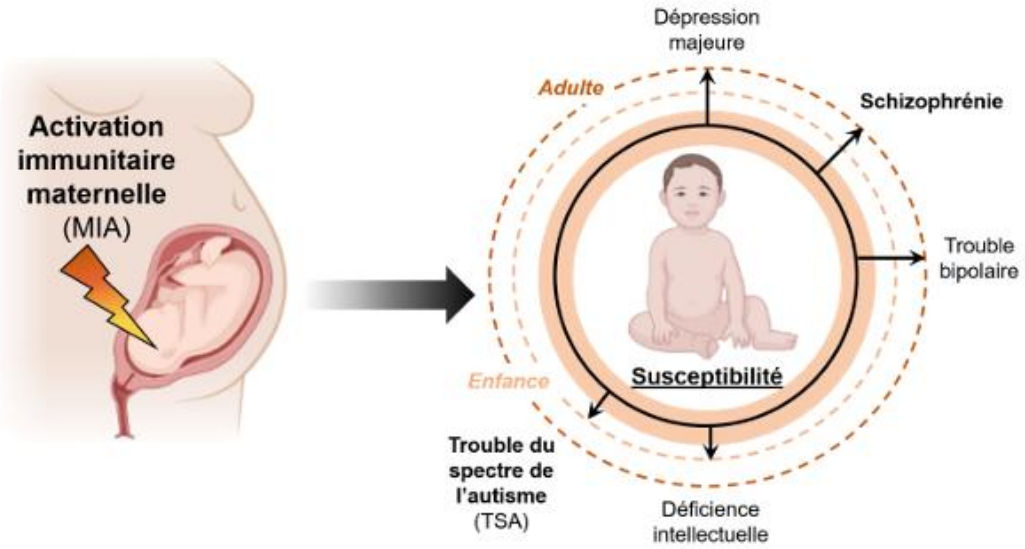


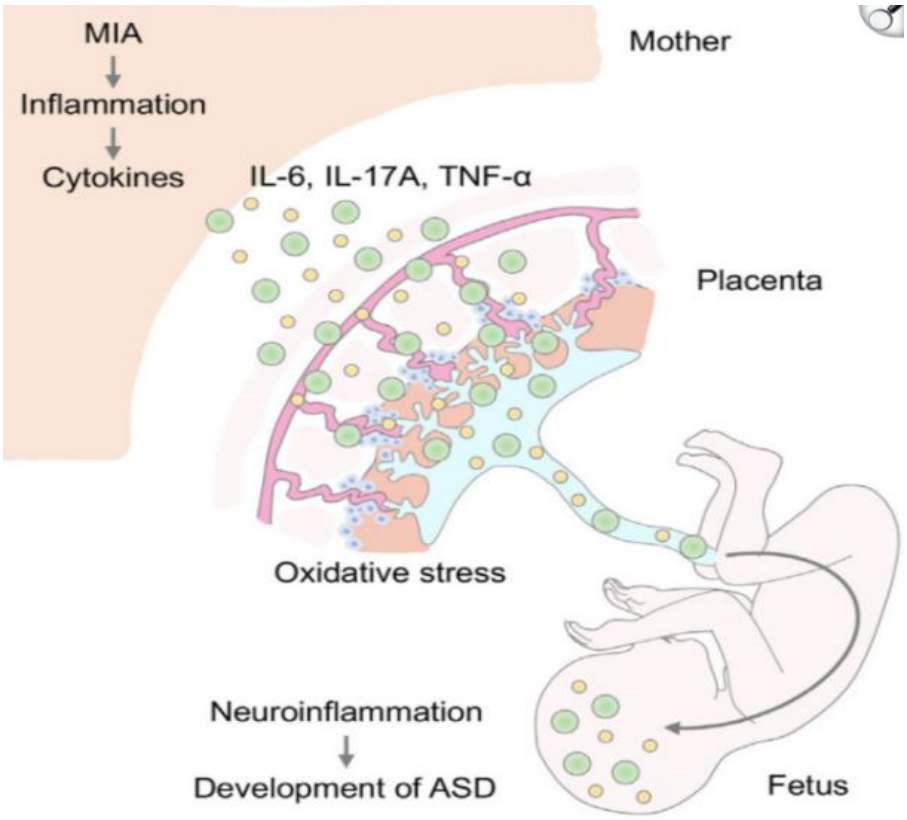
Figure 8 : « L'exposition prénatale à une activation immunitaire maternelle (MIA) augmente la susceptibilité de l'enfant à développer un trouble psychiatrique tel que la schizophrénie ou les troubles du spectre de l'autisme » (Delhaye,2023)

Rôle des cytokines

Les cytokines produites par cette activation immunitaire traversent le placenta et atteignent le cerveau fœtal. Ainsi elles peuvent provoquer des modifications au sein du SNC conduisant aux TSA, retard intellectuel, trouble dépressif majeur, bipolarité ou schizophrénie. De plus, l'activation immunitaire maternelle augmente la susceptibilité post-natale à la microcéphalie, la paralysie cérébrale, les lésions de la matière blanche et les addictions (Usui et al, 2023[42]).

La réponse à l'infection chez la mère enceinte met en jeu l'immunité innée et fait intervenir les phagocytes et les lymphocytes qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires. Les phagocytes sont responsables de la production d'IL-6 et de TNF-α. De plus, les lymphocytes T (notamment les « T helper 17 », Th17) sécrètent l'interleukine 17a (IL-17a). Des études ex vivo sur placenta humain ont révélé que les cytokines maternelles (IL-6 principalement) peuvent atteindre le fœtus (Zaretsky et al, 2004[43]). Ces observations sont confirmées chez la souris où la perméabilité du placenta pour cette cytokine est plus importante à la mi-gestation qu'en fin de gestation (Dahlgren et al, 2006[44]). Les modèles de MIA chez le rongeur ont permis de mettre en cause l'IL-6 et l'IL-17a dans les conséquences de la MIA. En effet, l'induction d'une MIA chez la souris lors de la deuxième semaine de gestation cause, chez les petits exposés, des déficits comportementaux qui ne sont plus observés lorsque des anticorps neutralisants l'IL-6 sont coadministrés (Smith et al, 2007[45]). Les altérations pathologiques du développement du cerveau de l'enfant pourraient ainsi, dans certains cas, résulter d'un déséquilibre de la « balance cytokinique ».

Usui et al, 2023, évoque le fait que cette inflammation impacte le placenta, où l'expression de l'ARNm d'IL-17A est augmentée. L'IL-17A maternelle traverse le placenta et entraîne la mort de cellules neuronales en ciblant les récepteurs d'IL-17A dans le cerveau embryonnaire (Usui et al, 2023[42])



.

Figure 9 : Processus de la neuroinflammation materno-placentaire-fœtale dans la pathogenèse des TSA "Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder" Usui et al 2023

La figure 9 ci-dessus illustre le processus de la neuroinflammation materno-placentaire-fœtale dans la pathogenèse des TSA. L'activation de l'immunité maternelle induit une inflammation et la production de cytokines telles que l'IL-6, l'IL-17A et le TNF-α. Finalement, les cytokines d'origine maternelle et placentaire, ainsi que le stress oxydatif, endommagent le cerveau et le corps fœtal, provoquant une neuroinflammation dans le cerveau du fœtus. Ces événements représentent des risques pour le développement des TSA.

Rôle de la microglie

La grande hétérogénéité des cellules microgliales reflète la multiplicité des fonctions qu'elles assurent au sein du SNC. En effet, la microglie est impliquée dans un grand nombre de processus au cours de la vie pré- et post-natale. Elle participe à la mise en place de la vascularisation au sein du cerveau et au maintien de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Elle joue un rôle dans la neurogenèse, et plusieurs études ont montré son importance dans la formation, la modulation et le raffinement des synapses (Delhaye, 2023[41]).

Les microglies expriment le récepteur de l'IL-17A et réagissent à l'inflammation dans le cerveau (Usui et al, 2023[42]).

Yu et al, en 2022, évoque l'hypothèse du rôle clé des interneurones PV+ dans le rythme cérébral et leur implication dans les TSA en cas de diminution de leur nombre. Des études sur des modèles de souris MIA, un modèle de culture de tranches de cerveau embryonnaire ex vivo et des tests comportementaux montrent que l'activation immunitaire maternelle diminue ces interneurones dans le cortex somatosensoriel et provoque des comportements autistiques. Cette étude révèle que la MIA réduit l'expression du récepteur Gpr56 dans les microglies fœtales de manière dépendante de l'interleukine-17a. La délétion de Gpr56 dans les microglies imite les défauts des interneurones PV+ et les comportements autistiques. Restaurer Gpr56 dans les microglies améliore les déficits d'interneurones et les comportements autistiques chez la progéniture. En résumé, le Gpr56 microglial est un acteur majeur dans le développement des interneurones PV+ et représente une cible importante pour les troubles neurodéveloppementaux liés à la MIA (Yu et al,2022[46]).

Agents pathogènes et MIA

Plusieurs agents pathogènes impliqués dans la MIA sont liés à un risque accru de schizophrénie ou de TSA chez les enfants de mères infectées. Une liste partielle de ces agents est présentée dans la figure 9 ci-dessous :

Agents infectieux	Associations	Auteurs
Virus à ARN		
Virus influenza (*grippe*)	Schizophrénie	(Brown et al., 2004 ; Fuller Torrey et al., 1988 ; Kendell and Kemp, 1989 ; Kunugi et al., 1992 ; McGrath et al., 1994 ; Mednick et al., 1994, 1988 ; Menninger, 1926 ; O'Callaghan et al., 1991 ; Watson et al., 1984)
Poliovirus (*polyomyélite*)	Schizophrénie	(Fuller Torrey et al., 1988 ; Suvisaari et al., 1999)
Virus de la rougeole	Schizophrénie	(Fuller Torrey et al., 1988)
	TSA	(Singh et al., 1998; Singh and Jensen, 2003)
Virus ourlien (*oreillons*)	Schizophrénie	(O'Callaghan et al., 1994)
Virus de la rubéole	Schizophrénie	(Brown et al., 2001, 2000)
	TSA	(Chess et al., 1978 ; Deykin and Macmahon, 1979 ; Hutton, 2016)
Virus à ADN *(herpèsvirus)*		
Virus de la varicelle-zona	Schizophrénie	(Fuller Torrey et al., 1988 ; O'Callaghan et al., 1994)
Virus de HSV-2 (*herpès*)	Schizophrénie	(Brown, 2006 ; Buka et al., 2008, 2001 ; Mortensen et al., 2010)
	TSA	(Mahic et al., 2017)
Cytomégalovirus	TSA	(Ivarsson et al., 1990 ; Markowitz, 1983 ; Stubbs et al., 1984 ; Sweeten et al., 2004)
Bactéries		
Corynebacteriumdiphtheriae (*diphtérie*)	Schizophrénie	(Fuller Torrey et al., 1988 ; Watson et al., 1984)
Streptocoque du groupe A (*scarlatine, fièvre rouge*)	Schizophrénie	(Fuller Torrey et al., 1988)
Parasite		
Toxoplasma gondii	Schizophrénie	(Brown et al., 2005 ; Mortensen et al., 2010 ; Sutterland et al., 2015 ; Torrey et al., 2007 ; Xiao et al., 2009)

Figure 10 : «. Associations entre pathogènes responsable d'une MIA et schizophrénie ou TSA. » (Delhaye, 2023)

Ainsi, un agent pathogène impliqué dans la MIA ne détermine pas directement le type de pathologie neuropsychiatrique qui pourrait se développer chez l'enfant. En revanche, il peut induire une inflammation prénatale à laquelle l'enfant est exposé, par le biais de l'infection contractée par la mère durant la grossesse. Cette inflammation prénatale accroît la susceptibilité à diverses pathologies neuropsychiatriques tels que les TSA. Ainsi, la MIA ne suffit pas à elle seule à expliquer la présence ou le type de symptômes neuropsychiatriques chez la descendance. Elle pourrait être un facteur de risque, dont les effets dépendent de la période développementale à laquelle elle se produit, et de son interaction avec d'autres facteurs environnementaux et/ou génétiques (Delhaye, 2023[41]).

Stress oxydatif

La revue réalisée par Usui et al, 2023 met en relation l'inflammation maternelle et le stress oxydatif et la pathogenèse du TSA (Usui et al, 2023[42]).

Le placenta joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme des espèces réactives à l'oxygène (ROS). Il génère des antioxydants pour contrôler le stress oxydatif. Cependant, l'inflammation maternelle altère le placenta et intensifie le stress oxydatif, notamment par l'expression de marqueurs tels que la cyclooxygénase-2 (COX-2) et le malondialdéhyde.

Le stress oxydatif reflète les effets nocifs des réactions oxydatives dans les organismes vivants. Les ROS réagissent avec des biopolymères tels que l'ADN, les lipides, les protéines et les enzymes in vivo pour induire la peroxydation des lipides, des mutations génétiques, la dénaturation des protéines et l'inactivation des enzymes. Le stress oxydatif chez les enfants atteints d'autisme a été rapporté en lien avec la dysfonction mitochondriale et l'augmentation des marqueurs de stress oxydatif tels que la diminution de l'activité des enzymes antioxydantes, l'augmentation de la peroxydation des lipides et l'accumulation de produits de glycation dans le sang périphérique (Usui et al, 2023[42])

Une dysfonction mitochondriale peut être retrouvée chez des patients atteint d'autisme. Le stress oxydatif est augmenté en raison des anomalies dans le système de transport des électrons mitochondriaux chez ces patients. Ce stress oxydatif accru a été rapporté dans plusieurs études citées dans l'article d'Usui et al, indiquant une forte association avec la pathologie de l'autisme. Les niveaux de protéines antioxydantes sériques, telles que la transferrine (protéine de liaison du fer) et la céruloplasmine (protéine de liaison du cuivre), sont réduits chez les enfants atteints d'autisme.

Lors des évaluations post-mortem chez les enfants atteints d'autisme, des niveaux accrus de 3-nitrotyrosine (3-NT), un marqueur de dommages oxydatifs aux protéines, ont été rapportés dans le cervelet. Des niveaux accrus de protéines oxydées et de dommages à l'ADN ont été rapportés comme étant associés à des niveaux réduits de glutathion plasmatique (GSH)/glutathion oxydé (GSSG) chez les enfants atteints démontrant une capacité redox/antioxydante réduite de GSH/GSSG et un stress oxydatif accru (Usui et al, 2023[42])

Le GSH est un principal capturant de radicaux cellulaires qui joue un rôle important dans la protection des cellules contre les toxines exogènes et endogènes, en particulier dans le cerveau. L'étude d'Usui et al indique que des niveaux réduits de GSH ont été rapportés dans plusieurs études humaines sur l'autisme et sont associés à un stress oxydatif accru et à une capacité de détoxification réduite.

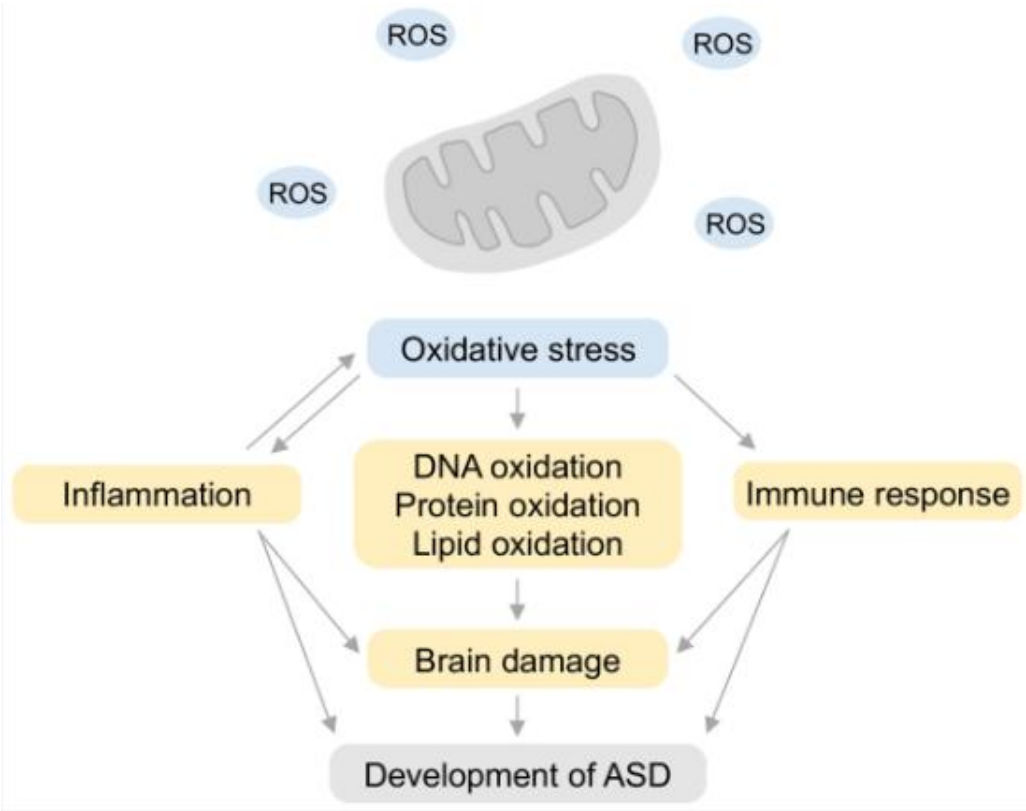


Figure 11 : « Modèle de diagramme du stress oxydatif chez des patients atteints de TSA », Usui et al, 2023

Sur la figure 11 ci-dessus, nous observons que le stress oxydatif, dû aux anomalies mitochondriales, induit un processus inflammatoire, de l'oxydation ADN/Lipide/Protéines. Inversement, l'inflammation induit également un stress oxydatif comme l'indique la flèche à double sens. L'inflammation et le stress oxydatif sont tous deux essentiels pour les fonctions physiologiques normales des organismes vivants, comme l'immunité, tandis que l'inflammation et le stress oxydatif excessif sont également des causes majeures de dommages cellulaires et tissulaires. Par conséquent, ils peuvent potentialiser le risque de développement de TSA (Usui et al, 2023[42]).

Ainsi, le placenta joue un rôle clé dans la pathogenèse des TSA en cas d'inflammation maternelle. Les cytokines inflammatoires, les stress oxydatifs, et d'autres composants maternels peuvent atteindre le cerveau fœtal en l'absence de barrière hémato-encéphalique fonctionnelle. En cas d'inflammation chronique ces processus sont amplifiés et contribuent aux dommages neurologiques observés dans les TSA et d'autres troubles neurodéveloppementaux. Prévenir l'inflammation en période gravidique est donc primordial pour réduire les risques de TSA.

B) Dysfonction mitochondriale

La dysfonction mitochondriale, impliquée dans l'autisme, est moins souvent reconnue comme étant liée à l'inflammation maternelle. Les mitochondries jouent un rôle essentiel dans les processus inflammatoires et le développement du cerveau, notamment la neurogenèse, la synaptogenèse et la formation de la barrière hémato-encéphalique. Il a été montré que l'activation de l'immunité maternelle induit des altérations structurelles et fonctionnelles des mitochondries, en particulier dans l'hippocampe et le cortex (Usui et al 2023[42]).

Ces altérations se traduisent par une perturbation de la chaîne de transport d'électrons, une réduction du potentiel membranaire mitochondrial, une augmentation du stress oxydatif et une diminution des niveaux d'antioxydants. Il a été remarqué qu'une transplantation de mitochondries normales dans le cortex préfrontal permet de rétablir les fonctions mitochondriales chez les descendants de rats exposés à la MIA (Usui et al, 2023[42]).

Ainsi l'inflammation et la dysfonction mitochondriale induisent un stress oxydatif, impactant la mère, le placenta et le fœtus, ce qui augmente le risque de troubles neurodéveloppementaux tels que l'autisme. Plusieurs études ont rapporté que des dysfonctionnements mitochondriaux ont été observés chez 8 à 48 % des enfants atteints de TSA (Gevezova et al, 2023[47]).

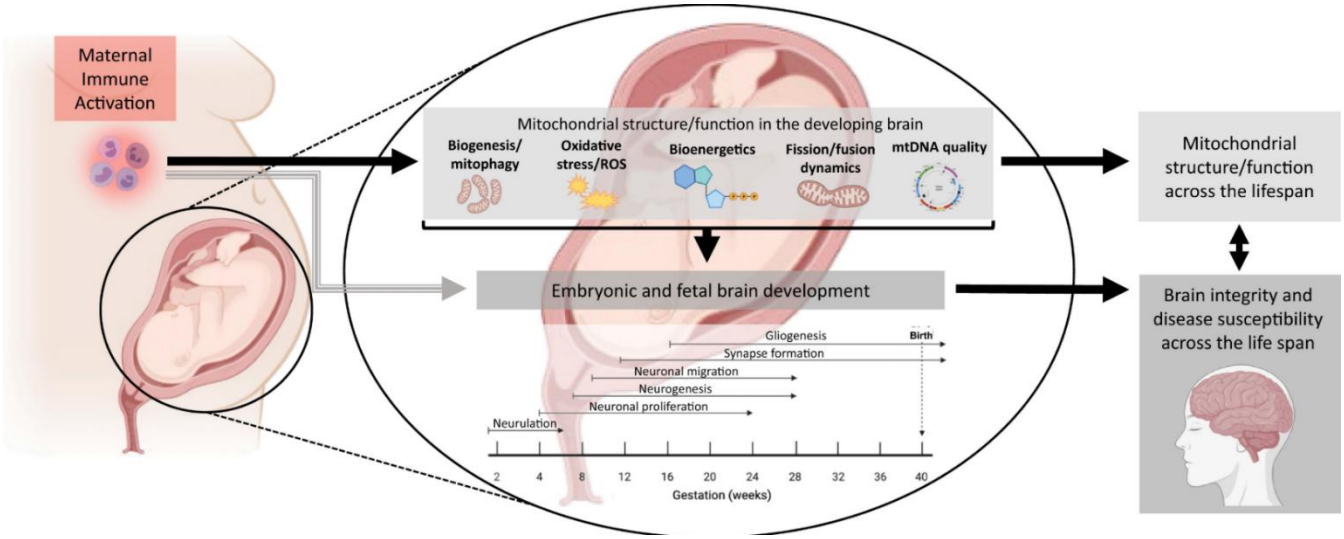


Figure 12 : « Inflammation Maternelle Pendant la Grossesse et Développement Cérébral des Descendants : Le Rôle des Mitochondries » (Gyllenhammer et al, 2021)

La figure 12 ci-dessus met en évidence l'impact de la MIA sur les aspects de la structure et de la fonction mitochondriales des descendants, y compris la biogenèse mitochondriale/mitophagie, le stress oxydatif/production de ROS, la fonction bioénergétique, la dynamique de fission/fusion et la qualité de l'ADN mitochondrial (mtDNA).

La biogenèse mitochondriale/mitophagie fait référence au contrôle du contenu mitochondrial, soit par la génération de nouvelles mitochondries (biogenèse mitochondriale), soit par la destruction contrôlée/le renouvellement régulé des mitochondries (mitophagie).

Le stress oxydatif mitochondrial/production de ROS fait référence à un déséquilibre entre la production de radicaux libres (provenant des mitochondries) et le contrôle antioxydant de ces espèces, ce qui peut entraîner des dommages aux protéines, lipides, ADN.

La fonction bioénergétique fait référence à la capacité mitochondriale à répondre aux besoins énergétiques (par exemple, ATP) de la cellule ou du compartiment subcellulaire.

Les mitochondries forment un réseau réticulé dynamique, et les sous-sections de ce réseau peuvent se séparer et fusionner entre elles, ce qui est appelé dynamique de fission/fusion. La fusion implique l'attachement de 2 mitochondries adjacentes suivi de la fusion des membranes mitochondriales interne et externe, tandis que la fission est le processus inverse de fragmentation d'un réseau mitochondrial en 2 mitochondries ou plus.

Enfin, la qualité de l'ADN mitochondrial (mtDNA) fait référence au niveau et à l'impact phénotypique des mutations et des suppressions de l'ADN mitochondrial au sein d'une mitochondrie individuelle ou à travers les mitochondries d'une cellule ou d'un tissu. Parce que tous ces aspects de la fonction mitochondriale sont crucialement impliqués dans les processus neurodéveloppementaux, ces altérations induites par la MIA peuvent affecter le neurodéveloppement à différents stades. De plus, les altérations de la structure/fonction mitochondriale dues à la MIA peuvent persister tout au long de la vie. Ainsi, en plus des effets des altérations de la fonction mitochondriale induites par la MIA sur le cerveau en développement, ces altérations mitochondriales peuvent continuer à exercer des effets sur le cerveau tout au long de la vie de l'individu (Gyllenhammer et al, 2022[48]).

→ Importance de la fonction mitochondriale dans le SNC et le système gastro-intestinal dans le cas des TSA (Rose et al, 2018[49]) :

Dans le cerveau :

Le cerveau, en raison de sa forte demande métabolique, dépend largement de la fonction mitochondriale. L'étude de Rose et al, 2018, mentionne que des recherches en spectroscopie par résonance magnétique (MRS) ont révélé des anomalies dans les métabolites énergétiques cérébraux dans le cas de TSA. L'étude évoque également que certains auteurs ont observé une réduction de la N-acétyle aspartate (NAA) dans la matière blanche et grise en lien avec le TSA, tandis que d'autres n'ont pas confirmé ces différences. Une augmentation du lactate a également été notée dans plusieurs régions cérébrales chez les adultes TSA. Un dysfonctionnement de la chaîne de transport des électrons (ETC) a également été mesuré dans des tissus cérébraux post-mortem, montrant des déficits dans des zones clés comme le cortex frontal, les zones temporales et le cervelet.

Dans le tractus gastro-intestinal :

Comme vu précédemment, les symptômes gastro-intestinaux sont fréquents dans le TSA. Rose et al, en 2018, ont étudié la fonction mitochondriale dans des biopsies du rectum et du caecum de dix enfants TSA en les comparant à d'autres groupes contrôle. Les résultats ont montré des anomalies dans l'activité des complexes de l'ETC, notamment une activité C1 plus élevée dans les échantillons du TSA par rapport aux groupes de contrôle. Les chercheurs suggèrent que des

déséquilibres du microbiome pourraient jouer un rôle important dans le dysfonctionnement mitochondrial du tractus gastro-intestinal chez les enfants TSA.

Influences environnementales :

Abordons maintenant les facteurs environnementaux. Le dysfonctionnement mitochondrial joue un rôle crucial dans ces interactions car les mitochondries sont sensibles aux stress environnementaux exogènes (toxines, microbiome) et aux facteurs endogènes comme les ROS. Les recherches explorent l'impact de ces facteurs sur la fonction mitochondriale dans le TSA. Elles suggèrent des mécanismes potentiels d'interaction entre environnement et gènes dans cette condition.

→ Une méta-analyse réalisée en 2024 par Frye et al [50] a recensé 204 articles qui évaluent les biomarqueurs de la dysfonction mitochondriale chez les individus atteints de TSA. Plusieurs sous-types de dysfonction mitochondriale sont étudiés, y compris ceux liés à la régression neurodéveloppementale, aux altérations des métabolites du microbiote et aux élévations des acyl-carnitines. Il est mentionné qu'une série d'études a mis en évidence un sous-groupe de TSA caractérisé par une respiration mitochondriale accrue, associée à une sensibilité accrue des mitochondries aux stress physiologiques et à une régression neurodéveloppementale.

Les recherches sur les biomarqueurs citées par Frye et al ont montré un potentiel pour prédire et diagnostiquer le trouble du spectre de l'autisme (TSA) à différentes périodes, y compris prénatale et présymptomatique :

Biomarqueurs métaboliques : Une étude sur les métabotypes a examiné six groupes métaboliques basés sur les ratios de lactate, pyruvate, succinate, glycine, ornithine, 4-hydroxyproline ou alpha-cétoglutarate avec d'autres métabolites chez 1102 enfants issus de 8 centres du Children's Autism Metabolome Project à travers les États-Unis. Ils prédisent le risque de TSA avec une sensibilité de 53 % à 80 % et une spécificité de 72 % à 91 %. Les métabolites tels que la carnitine et ses dérivés sont particulièrement discriminants.

Période prénatale : Certaines études ont exploré les biomarqueurs mitochondriaux durant la période prénatale. Des niveaux réduits de vitamine B12, de ratios de méthylation, et d'autres molécules conjuguées à la carnitine ont été observés chez les mères d'enfants atteints de TSA. L'exposition à une forte pollution de l'air pendant la grossesse et des concentrations accrues de certains types de carnitines ont également été associées au risque de TSA.

Période présymptomatique : Les anomalies des acylcarnitines détectées lors des dépistages néonataux ont permis de prédire le TSA. Certains profils spécifiques d'acylcarnitines (augmentation de C5 et C8, diminution de C4DC et C6DC) sont liés à un risque accru.

Ces résultats mettent en lumière l'importance des biomarqueurs métaboliques et mitochondriaux dans la détection précoce du TSA et soulignent des pistes de prévention et d'intervention.

→ Technique du tampon buccal :

Mesurer la fonction mitochondriale peut être difficile car les méthodes traditionnelles d'enzymologie nécessitent des biopsies invasives qui comportent des risques et sont limitées pour des tests répétés. La technique non invasive du tampon buccal offre une alternative. Elle permet de mesurer l'activité des enzymes mitochondriales à partir des tissus buccaux, montrant une bonne corrélation avec les résultats de biopsie musculaire pour les individus atteints de maladie mitochondriale. Cette méthode a été utilisée pour mesurer la fonction mitochondriale chez des individus atteints de maladies mitochondriales, de syndromes génétiques et de TSA (Rose et al, 2018[49]).

Dans l'étude de Rose et al en 2018, plusieurs marqueurs sont recensés dans le tampon buccal comme la citrate synthase (CS), et l'activité des complexes de la chaîne de transport des électrons (ETC) I (C1), II (C2) et IV (C4).

Les enfants TSA ayant des crises étaient souvent associés à des déficits de C4. De plus, 65 % des individus avec TSA avaient un ratio C1/C4 anormal et ceux avec des TSA plus sévères étaient plus susceptibles d'avoir des ratios plus élevés.

L'étude s'intéresse également aux enfants n'ayant pas pris de suppléments ou de médicaments. Les variations dans l'activité de CS, C1 et C4 chez le groupe TSA étaient significativement différentes des contrôles. Certains enfants présentaient des niveaux élevés d'activité de CS (22 %), C1 (11 %) et C4 (8 %). Parallèlement, l'étude a exploré la corrélation entre l'activité mitochondriale et le développement cognitif. L'activité de C4 montrait une relation en U inversé avec les résultats cognitifs, tandis que l'activité de C1 présentait une corrélation linéaire, avec une activité plus faible liée à de moins bons scores de développement.

La technique du tampon buccal offre une approche non invasive prometteuse pour étudier la fonction mitochondriale chez les individus atteints de TSA et permettrait de suivre les effets

des traitements. Davantage de recherches sont nécessaires pour affiner cette méthode et élargir ses applications.

En conclusion, l'activation périphérique des voies immune-inflammatoires, probablement induite par des infections virales, peut provoquer une neuroinflammation dans le SNC et des dysfonctionnements mitochondriaux, entraînant des anomalies dans la transmission transsynaptique et le développement cérébral (Gevezova et al, 2023[47]).

Finalement, l'activation de l'immunité maternelle est un facteur impactant le développement neurologique fœtal. Cette dernière induit une inflammation qui affecte le placenta, le cerveau fœtal et les fonctions neuronales. De plus, l'inflammation maternelle exacerbe le stress oxydatif, altère la fonction mitochondriale et par conséquent influence le développement cérébral et la neurogenèse. La compréhension de ces mécanismes souligne l'importance de prévenir l'inflammation et de développer des stratégies thérapeutiques ciblant ces voies afin de réduire les risques de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants.

C) Épigénétique

L'épigénétique explore comment les facteurs environnementaux en lien avec le mode de vie influencent l'expression de l'ADN sans modifier sa séquence. Ces modifications, transmissibles d'une génération à l'autre via les cellules germinales, peuvent contrôler l'activation ou non d'un gène particulier dans une cellule ou un organisme.

Des mécanismes tels que la méthylation de l'ADN, les modifications post-transcriptionnelles des histones et la régulation de l'expression génique par des ARN non codants en sont des exemples. Une étude d'analyse du méthylome sur le placenta humain a montré, grâce au pyroséquençage, des niveaux significativement plus élevés de groupes méthyles chez des patients atteints de TSA. (Alharthi et al, 2022[36])

Des études récentes sur l'épigénome ont examiné les niveaux de méthylation de nombreux gènes et montré une hypométhylation globale de l'ADN dans les échantillons cérébraux et sanguins des patients autistes (Hamza et al, 2017[51]).

Une diversité des profils de méthylation est observée en fonction des différents types de tissus et de gènes étudiés. Une hypothèse proposée serait que certains gènes clés dans le développement ou le fonctionnement cérébral soient hyper méthylés (répression de leur expression la plupart des cas), tandis que d'autres sont hypo méthylés (surexpression de leur

expression la plupart des cas). Cette balance pourrait expliquer les profils hétérogènes observés chez les patients autistes (Hamza et al,2017[51]).

L'étude d'Hamza et al, 2017, met en évidence une hyperméthylation de l'ADN au niveau du promoteur du gène codant pour le récepteur de l'ocytocine (OXTR) retrouvée dans les cellules sanguines mononucléaires et dans le cortex temporal d'individus atteints de TSA. Cette hyperméthylation a été corrélée avec une diminution de l'expression du gène. Par son rôle dans la modulation du comportement social, l'ocytocine a été étudiée dans une méta-analyse et une association significative entre quatre variants du gène OXTR et les TSA a été retrouvée.

Des anomalies dans la méthylation de l'ADN d'autres gênes en lien avec l'autisme ont également été retrouvées avec par exemple les gènes BDNF, EN2 et le gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT (Hamza et al, 2017[51]).

Par ailleurs, le microbiote intestinal joue un rôle dans le déclenchement de modifications épigénétiques. Les interactions entre les métabolites produits par les microbes intestinaux et des facteurs environnementaux, tels que les antibiotiques, la nutrition ou d'autres conditions externes (comme la température, l'oxygène et le pH), peuvent modifier l'épigénome. Les bactéries commensales, notamment les Bifidobactéries et les espèces de Lactobacillus, contribuent à la synthèse de nutriments essentiels comme le folate, la vitamine B12 et la choline, qui participent à la production de S-adénosylméthionine (SAM), un principal donneur de groupes méthyles nécessaire à la méthylation de l'ADN. Aussi, des métabolites microbiens tels que l'acide butyrique, un puissant inhibiteur des histones désacétylases, empêchent la transcription de l'ADN en stabilisant l'association des protéines histones à l'ADN. Un déséquilibre microbien durant les premières années de la vie avec par exemple une prise d'antibiotique répétée, pourrait modifier l'expression de certains gènes en les activant ou désactivant. Cela montre la susceptibilité du microbiote intestinal dans le processus épigénétique (Alharthi et al, 2022[36]).

Parmi les facteurs nutritionnels, la vitamine D joue un rôle dans la régulation épigénétique, le récepteur nucléaire de la vitamine D activé par la 1,25-dihydroxyvitamine D interagit avec certains enzymes qui modifient la structure de l'histone. Une carence maternelle en vitamine D a été rapporté comme un facteur de risque d'autisme (Hamza et al, 2017[51]).

Cependant, malgré leur contribution à la compréhension de la complexité de l'étiologie des TSA, les études épigénétiques souffrent de nombreux biais méthodologiques limitant la portée de leurs résultats et rendant leur interprétation difficile. Les échantillons utilisés dans les études

psychiatriques proviennent principalement de tissus post-mortem du système nerveux central, et des facteurs susceptibles de modifier l'épigénome (âge, sexe, traitements reçus, etc.) ne sont pas toujours pris en compte. L'utilisation d'échantillons de sang et d'épithélium buccal soulève par ailleurs la question de savoir si l'épigénome de ces cellules reflète celui des cellules nerveuses. La méthylation de l'ADN peut également être influencée par des variations dans la sous-composition cellulaire, la variabilité transcriptionnelle et les variantes de séquences d'ADN (Hamza et al, 2017[51]).

IV) Stratégies de prévention

Dans une perspective de santé publique et afin de protéger la santé maternelle et fœtale, de nombreuses recherches et actions de communication à grande échelle sont menées. Il peut par exemple s'agir du respect des protocoles d'hygiène essentiels ou dans certains cas d'un recours aux thérapies innovantes.

A) Gestion du phénomène infectieux

Vaccination :

Comme vu précédemment, la rubéole congénitale peut altérer le développement cérébral fœtal voir conduire au décès. Ainsi, DeStefano et Shimabukuro en 2019[13] insistent sur l'importance du vaccin et l'absence de dangerosité de celui-ci.

Ils expliquent que pendant les années 1970/1980, la réticence face à la vaccination a entraîné une baisse de la couverture vaccinale et a conduit à la résurgence de maladies évitables par la vaccination comme la coqueluche. Cette résurgence de maladies est souvent suivie par une augmentation de l'acceptation des vaccins. Il serait tragique que la restauration de la confiance dans la vaccination ROR passe par une telle situation. Il est essentiel d'éviter un tel scénario avec ses souffrances, handicaps et décès.

Concernant la vaccination contre le Sars Cov 2, les avis sont controversés. Certains auteurs parlent de "mythe du lien entre vaccination et autisme" (Gabis et al, 2022[52]) ou de " Désinformation sur les vaccins contre la COVID-19 sur les réseaux sociaux" (Skafle et al, 2022[53]).

L’étude de Gabis et al explique ce qui alimente les mythes sur le lien entre les vaccins et l'autisme. Selon les auteurs, c'est le fait que le diagnostic de l'autisme survient souvent après les principales vaccinations infantiles. Bien que les preuves montrent que l'augmentation des diagnostics d'autisme résulte principalement de l'amélioration des méthodes de diagnostic, la médiatisation importante renforce les inquiétudes des parents concernant toute intervention médicale influençant la santé de leurs enfants. Quant à l’étude de Skafle et al, elle aborde le fait que le développement des vaccins contre la COVID-19 a été crucial pour lutter contre la pandémie, mais que la désinformation sur les vaccins, notamment les fausses informations liant les vaccins à l'autisme, se sont largement répandues sur les réseaux sociaux.

L’Organisation mondiale de la Santé (OMS) [54] affirme que : “compte tenu des conséquences néfastes que peut avoir la COVID-19 pendant la grossesse, et des données de plus en plus nombreuses confirmant le profil d’innocuité favorable du vaccin BNT162b2 au cours de la grossesse, l’OMS recommande l’utilisation de ce vaccin chez les femmes enceintes. L’OMS ne recommande pas de procéder à un test de grossesse avant la vaccination. Elle ne préconise pas non plus de retarder ou d’interrompre une grossesse en raison de la vaccination.”

A contrario, l’étude de Erdogan et al, 2024 [55], affirme que l'exposition prénatale au vaccin à ARNm contre la COVID-19, BNT162b2, provoque des comportements similaires à ceux de l'autisme chez les rats mâles nouveau-nés. Cette étude a examiné l'impact de ce vaccin sur l'expression génétique, les niveaux de BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau), des cytokines spécifiques et les comportements neurocomportementaux liés à l'autisme dans un modèle animal. Les résultats montrent que le vaccin modifie l'expression des gènes WNT et BDNF, affectant profondément des voies neurodéveloppementales clés. Chez les rats mâles, des comportements semblables à ceux de l'autisme, une réduction du nombre de neurones et des performances motrices altérées ont été observés. Ces résultats suggèrent un impact possible sur le développement cérébral et nécessitent des études complémentaires, en particulier pour évaluer les risques et bénéfices du vaccin pendant la grossesse.

Ainsi, la vaccination contre le Sars Cov 2 reste, à ce jour, toujours source de débat. Cependant, les gestes barrières permettent une limitation de la transmission virale et sont un moyen simple de limiter les effets néfastes de l’infection pour la mère et le fœtus.

Importance des gestes barrières :

Compte tenu des répercussions possibles sur la mère et le fœtus en cas de non-respect des mesures de prévention contre le COVID-19 ou tout autre virus tel que le CMV, il est essentiel de mettre en place une stratégie préventive efficace.

Nous rappelons les risques encourus, étudiés précédemment :

- Complications pour les femmes enceintes : Les risques tels que la prééclampsie ou les naissances prématurées peuvent mettre en danger la vie de la mère et de l'enfant.
- Effets neurodéveloppementaux chez les enfants : Une exposition prénatale ou postnatale au virus est associée à un risque de troubles de communication, de TSA, ou d'autres troubles neurodéveloppementaux.
- Aggravation des troubles existants : Chez les enfants atteints de TSA ou de TDAH, les quarantaines et l'isolement peuvent aggraver les symptômes comportementaux.

Les gestes barrières sont applicables à plusieurs niveaux et dans n'importe quel cas d'infection virale, source issue du Ministère du travail, de la santé, des solidarités et des familles[56] :

- Port du masque : "Si vous avez de la fièvre et/ou que vous toussez ou éternuez, il est recommandé de porter un masque lorsque vous devez sortir ou rendre visite/entrer en contact avec des personnes, notamment fragiles : personnes âgées, nourrissons, personnes souffrant de maladies respiratoires, cardiaques ou immunitaires ou lorsque vous vous rendez dans un établissement de santé (par exemple aux urgences) ou chez votre médecin. C'est le cas également lorsque vous vous rendez dans un lieu bondé et clos (ex : transports en commun)."

- Hygiène des mains : "Il faut se laver les mains à l'eau et au savon (de préférence liquide) pendant 30 secondes, en frottant les ongles, le bout des doigts, la paume et l'extérieur des mains, les jointures et les poignets. Il faut ensuite se rincer les mains à l'eau et les sécher avec une serviette propre ou à l'air libre. Une solution hydro-alcoolique peut aussi être utilisée sur des mains non souillées par une friction pendant 30 secondes."
- Aération : "Aérer tous les jours et quelle que soit la saison permet d'éviter les contaminations et de vivre dans un air sain. Il faut ouvrir chaque jour de l'année les fenêtres 5 à 10 minutes. L'aération se fait plus rapidement en créant des courants d'air dans le logement. Cette opération peut être répétée plusieurs fois par jour. Si les fenêtres

sont simplement entrebâillées, l'échange d'air est limité, ce qui nécessite une durée d'ouverture plus longue."

- Respect des distanciations : "Un microbe peut être projeté à 6 mètres en cas d'éternuement."

En ce sens, l'éducation sanitaire est primordiale : sensibiliser la population aux risques liés à une infection virale, notamment pour les nourrissons et les populations à risque.

Prévenir le développement de troubles neuropsychiatriques par suite d'une infection à streptocoque (PANDAS) :

La prévention de l'infection à streptocoque repose sur des mesures de prévention, telles que celles mentionnées précédemment, notamment les gestes barrières.

D'après le gouvernement en santé publique du Canada il est nécessaire de veiller à ce que les vaccins recommandés soient à jour, notamment les vaccins de routine, afin de prévenir certaines maladies infectieuses pouvant affaiblir le système immunitaire. Ainsi, il faudra surveiller l'évolution de la grippe, de la varicelle et de l'impétigo pour aider à prévenir les surinfections cutanées[57].

Il n'y a pas de vaccin contre les infections à streptocoque A. La prévention repose sur le dépistage : des TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) permettent d'obtenir une orientation diagnostique pour une angine en moins de 10 minutes chez les médecins ou en pharmacie, le traitement des personnes infectées et l'antibioprophylaxie des personnes contacts à risque sont à ce jour recommandés selon les données de Santé publique France[58]

Quelques chiffres clés sur les infections invasives à streptocoque A issus des données de Santé publique France [58] :

- 660 000 cas d'infections invasives à streptocoque A par an dans le monde
- 2 000 cas d'infections invasives à streptocoque A environ par an en France
- 10 à 15% de létalité

Les personnes les plus à risque d'être infectées par un streptocoque sont :

- Les personnes présentant des lésions cutanées telles que des coupures, des plaies ouvertes, des éruptions de la varicelle, des brûlures sur la peau

- Les personnes souffrant d'une maladie chronique, notamment celles dont le système immunitaire est affaibli : notons l'importance de garder un système immunitaire optimal en adoptant un mode de vie favorable à celui-ci.
- Les personnes vivant dans un environnement surpeuplé
- Les personnes souffrant d'une infection virale récente telle que la grippe ou la varicelle
- Les personnes qui utilisent des drogues injectables
- Les personnes souffrant des troubles liés à la consommation d'alcool
- Les personnes ayant eu récemment un contact étroit avec une personne infectée par un streptocoque
- Les personnes en fin de grossesse, ou après l'accouchement

L'infection survient plus souvent chez les jeunes enfants de moins de 5 ans et les adultes de 65 ans et plus [57].

Le traitement de l'infection afin d'éviter l'apparition de symptômes neuropsychiatriques présents dans l'exemple du PANDAS est sujet de controverses.

Grimprel et Cohen, 2014[59], évoque le fait que la prise en charge des infections courantes à streptocoque du groupe A fait débat dans le corps médical. Les recommandations françaises prônent, en 2014, le traitement systématique des angines streptococciques après confirmation par test de diagnostic rapide. Le traitement de choix de première intention est l'amoxicilline en deux prises par jour pendant 6 jours. L'antibioprophylaxie autour des cas est réservée aux sujets à risque au contact d'infections invasives. Ces recommandations prennent en considération la prévention des complications même si elles sont rares, la réduction de la contagiosité des sujets malades et la réduction des symptômes dans leur durée.

A contrario, l'article de Wilbur et al, 2019[30], indique que ni l'amygdalectomie ni la prophylaxie antibiotique ne sont recommandées pour prévenir les symptômes neuropsychiatriques. L'utilisation de la prophylaxie à long terme de pénicilline n'a pas réduit le taux d'exacerbation, le TIC et la sévérité des TOC dans un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo (n=37). Les cotes d'évaluation de la dépression et de l'anxiété se sont améliorées et plus de parents ont constaté une amélioration du comportement dans la phase active par rapport au placebo. Une deuxième petite étude en double aveugle non contrôlée par placebo a randomisé 23 enfants avec PANDAS à l'azithromycine ou à la pénicilline pendant 12 mois. Les deux groupes présentaient une réduction significative des infections par streptocoque du groupe A par rapport à l'année précédente (réduction globale de 96 %), ainsi qu'une diminution de 61 %

de la fréquence des exacerbations des symptômes neuropsychiatriques. Comme il n'y avait pas de groupe témoin, on ne sait pas si la réduction des symptômes neuropsychiatriques reflétait l'histoire naturelle ou l'effet du médicament.

Une fois le PANDAS diagnostiqué, les traitements envisageables sont ceux énoncés précédemment dans la partie consacrée au PANDAS et ses dérivés. Les articles sur la prévention des troubles neuropsychiatriques retrouvés dans le PANDAS sont rares, ils se concentrent essentiellement sur le diagnostic du syndrome et la gestion des symptômes. Cependant, les autorités sanitaires insistent sur la prévention de l'infection à streptocoque en tant que telle puisqu'elle peut avoir de graves conséquences dans certains cas.

B) Santé du microbiote

Il n'existe actuellement aucun traitement fiable pour les patients atteints de TSA. Cependant, en raison de l'augmentation des données concernant le rôle de la dysbiose microbienne intestinale dans les TSA, les chercheurs ont exploré des pistes thérapeutiques ciblant le microbiote.

Alharthi et al en 2022[36], se concentrent sur la modulation du microbiote comme approche thérapeutique. Les stratégies incluent l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques, de régimes alimentaires spéciaux, ainsi que des interventions plus invasives comme la transplantation de microbiote fécal. L'étude de Alharthi et al en 2022 recense six stratégies ciblées sur le microbiote :

1-Les antibiotiques (Alharthi et al, 2022) :

Les antibiotiques ont été proposés comme traitement potentiel pour les TSA en raison de leur capacité à altérer le microbiote intestinal. Cependant, bien qu'ils puissent éliminer les agents pathogènes qui perturbent l'équilibre bactérien, les antibiotiques peuvent également affecter négativement les bactéries bénéfiques, ce qui déséquilibre encore davantage le microbiote. Une telle perturbation peut avoir des effets indésirables à long terme, notamment en modifiant la fonction immunitaire et métabolique de l'hôte. Par conséquent, les antibiotiques ne sont pas une option viable à long terme pour traiter le TSA, car ils n'agissent pas spécifiquement sur les déséquilibres microbiens sans compromettre l'intégrité globale du microbiote.

2-Les probiotiques (Alharthi et al, 2022) :

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui peuvent être ingérés pour améliorer la composition du microbiote intestinal. Ces bactéries bénéfiques aident à maintenir l'équilibre intestinal, favorisant des effets positifs sur la digestion et la réduction de l'inflammation. Grossi et al en 2016, ont présenté une étude de cas dans laquelle des patients atteints de troubles du spectre autistique avec de graves déficits cognitifs ont été traités pendant quatre semaines avec la supplémentation de VSL#3 (un mélange combiné de cellules vivantes de 10 probiotiques différents). Le traitement a considérablement atténué les symptômes autistiques et soulagé la gravité des symptômes gastro-intestinaux (Grossi et al, 2016[60]). Cependant, bien que largement considérés comme sûrs, les chercheurs recommandent une prudence particulière chez les individus ayant des problèmes de santé sous-jacents ou un système immunitaire affaibli. De plus, la mécanique exacte par laquelle les probiotiques influencent le comportement chez les patients atteints de TSA nécessite encore des études pour être pleinement comprise (Alharthi et al en 2022[36]).

3- Les prébiotiques (Alharthi et al, 2022) :

Les prébiotiques sont des substances alimentaires qui nourrissent les bactéries bénéfiques présentes dans l'intestin, telles que les lactobacilles et les bifidobactéries. En agissant comme un "carburant" pour ces micro-organismes, ils favorisent leur prolifération, renforçant ainsi la diversité du microbiote intestinal et améliorent la santé digestive. Par leur effet indirect, les prébiotiques peuvent également aider à réduire l'inflammation intestinale et améliorer la fonction immunitaire. Toutefois, les recherches concernant leur efficacité spécifique dans les TSA sont encore limitées. L'étude in vitro de Grimaldi et al, 2017[61], a montré que certains prébiotiques comme les galacto-oligosaccharides peuvent augmenter les populations de bifidobactéries chez les enfants atteints de TSA, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et comprendre leurs mécanismes d'action exacts (Grimaldi et al, 2017[61]).

4-Les régimes alimentaires (Alharthi et al, 2022) :

Les recherches concernant le régime idéal sont nombreuses, il n'existe pas de régime parfait mais plusieurs axes de recherches ont été étudiés. Le régime cétogène (KD), riche en graisses

(65 à 90% des calories totales), a montré des effets potentiellement positifs sur la gestion des symptômes de l'autisme, notamment en réduisant les crises, les comportements moteurs et les symptômes associés à l'anxiété. De même, le régime sans gluten et sans caséine (GFCF) est très populaire chez les familles de patients autistes, bien que des effets secondaires comme des carences en calcium et en acides aminés essentiels aient été rapportés. En outre, le régime GFCF peut réduire la densité osseuse et augmenter la fréquence des fractures chez les patients. Les suppléments d'oméga-3 ont également montré des résultats positifs en améliorant les comportements sociaux et la communication. Au vu du risque de carences plus élevé dans ces régimes, ils doivent être contrôlés régulièrement par des professionnels de santé. La mise en place de tels régimes est difficile puisque les patients autistes ont souvent des restrictions alimentaires.

5- Transplantation de microbiote fécal (FMT) (Alharthi et al, 2022) :

La transplantation de microbiote fécal (FMT) consiste à transférer le microbiote intestinal d'un donneur sain vers le tractus intestinal d'un patient dans le but de restaurer un équilibre bactérien optimal. Cela a été exploré comme une méthode pour traiter des troubles intestinaux, tels que la colite inflammatoire et le syndrome du côlon irritable. Il apparait pertinent d'examiner son potentiel pour traiter le TSA. Des études supplémentaires sont nécessaires. Cette méthode tend à restaurer une flore intestinale saine afin d'impacter positivement le système immunitaire et ainsi réduire l'inflammation cérébrale. Cependant, des effets secondaires comme des douleurs abdominales et de la diarrhée ont été enregistrés, et on craint l'introduction de bactéries pathogènes dans l'intestin du patient. Des mesures strictes de sélection des donneurs doivent être effectuées.

6- Thérapie par transfert du microbiote (MTT) (Alharthi et al, 2022) :

La thérapie par transfert du microbiote (MTT) est un processus similaire à la transplantation fécale, mais elle commence par un traitement antibiotique pour réduire la charge bactérienne, suivi d'un nettoyage intestinal et de l'administration de microbes provenant de donneurs sains. Cette approche permet de cibler spécifiquement la composition bactérienne. La MTT pourrait réduire les troubles intestinaux et certains symptômes du TSA, comme les comportements répétitifs et les difficultés sociales, tout en rééquilibrant le microbiote des patients autistes.

Cependant, plus de recherches sont nécessaires pour confirmer son efficacité et ses risques à long terme.

C) Maîtrise de l'inflammation

L'inflammation implique des interactions complexes entre les systèmes immunitaires, nerveux et endocrinien. De ce fait, plusieurs stratégies ont été proposées : (Usui et al, 2023[42])

- Corticostéroïdes : Les corticostéroïdes sont des médicaments anti-inflammatoires puissants utilisés pour traiter diverses conditions inflammatoires. Ils agissent en réduisant les marqueurs inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF-α, mais leur utilisation systémique peut augmenter le risque de gravité des symptômes et de récidive dans des troubles tels que le TSA, la schizophrénie et la dépression.

- Essais cliniques prometteurs
    1) Exemple des traitements combinés avec l'association de rispéridone et de célécoxib (inhibiteur de COX-2) a montré une efficacité supérieure pour traiter l'hypersensibilité, le retrait social et les stéréotypies chez les enfants avec TSA. Par ailleurs la piste d'un traitement par AINS (Anti-inflammatoire non stéroïdien) a été abordé. L'aspirine, l'ibuprofène et le naproxène sont des AINS bien connus. Les AINS agissent en inhibant l'activité des enzymes cyclo oxygénases, telles que COX-1 et COX-2, qui interviennent dans la synthèse des prostaglandines, responsables de l'inflammation, et du thromboxane, impliqué dans la coagulation sanguine.
    2) ImSAID : Les ImSAIDs (dérivés anti-inflammatoires immuno sélectifs) ne sont pas liés aux hormones stéroïdiennes et sont classés comme des peptides ayant des propriétés anti-inflammatoires, tels que la phénylalanine-glutamate-glycine (FEG) et un tripeptide dérivé du peptide-T de la glande sous-mandibulaire. Les ImSAIDs agissent sur l'activation et la migration des cellules inflammatoires, comme les neutrophiles, dans le système immunitaire, qui amplifient la réponse inflammatoire.
    3) Les thérapies par anticorps : Dans les modèles animaux de TSA, la thérapie par anticorps ciblant des cytokines inflammatoires telles que l'IL-17a et l'IL-6 a montré des résultats prometteurs. Par exemple, une injection d'anticorps anti-IL-17a, chez des souris MIA, a amélioré les comportements sociaux et répétitifs typiques du TSA. De même, des injections d'anticorps anti-IL-6 chez des souris modèles TSA ont

permis de restaurer des phénotypes caractéristiques du TSA. Ces approches suggèrent que les anticorps ciblant les cytokines inflammatoires peuvent avoir un effet thérapeutique dans la réduction des comportements du TSA induits par l'inflammation.

4) Les nouvelles molécules : L'administration de l'ORG2766 améliore les interactions sociales chez les enfants avec TSA. Par ailleurs, l'administration de Flavonoïdes naturels (lutéoline et quercétine) a montré une amélioration des compétences sociales et communicationnelles et une réduction des niveaux d'IL-6 et de TNF-α dans le sérum.

- Administration d'anti-oxydants : Des études précliniques et cliniques indiquent que l'utilisation d'antioxydants peut réduire le stress oxydatif et améliorer les symptômes comportementaux et neurodéveloppementaux associés au TSA. Des effets antioxydants ont été observés dans les modèles animaux de TSA, notamment avec l'exposition à l'acide valproïque (VPA) pendant la grossesse. L'administration d'eau riche en hydrogène (HRW) a amélioré des comportements typiques du TSA, comme les interactions sociales, la perception de la douleur, l'anxiété et l'altération de la mémoire. La vitamine C a réduit le stress oxydatif et amélioré les comportements sociaux dans des modèles de poissons-zèbres. D'autres antioxydants comme la méthionine et l'extrait de thé vert ont également montré des améliorations dans les comportements et la fonction cellulaire. Les études cliniques ont également rapporté des effets bénéfiques des antioxydants sur le TSA. Par exemple, la supplémentation en vitamine C a amélioré les comportements sensorimoteurs chez les enfants. Le coenzyme Q10, un antioxydant mitochondrial, a amélioré la communication et réduit le stress oxydatif. D'autres essais ont montré que des antioxydants comme le sulforaphane, la NAC (N-acétyl-cystéine) et la mélatonine amélioraient les comportements sociaux et la communication, réduisant l'hypersensibilité chez les enfants et adultes atteints de TSA. De plus, des doses élevées de cacao, riche en antioxydants, ont amélioré la communication sociale et les comportements autorégulateurs (Usui et al, 2023[42])

Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'envisager un traitement mis en place dans le cas de TSA qui serait bénéfique et sans risque pour les patients.

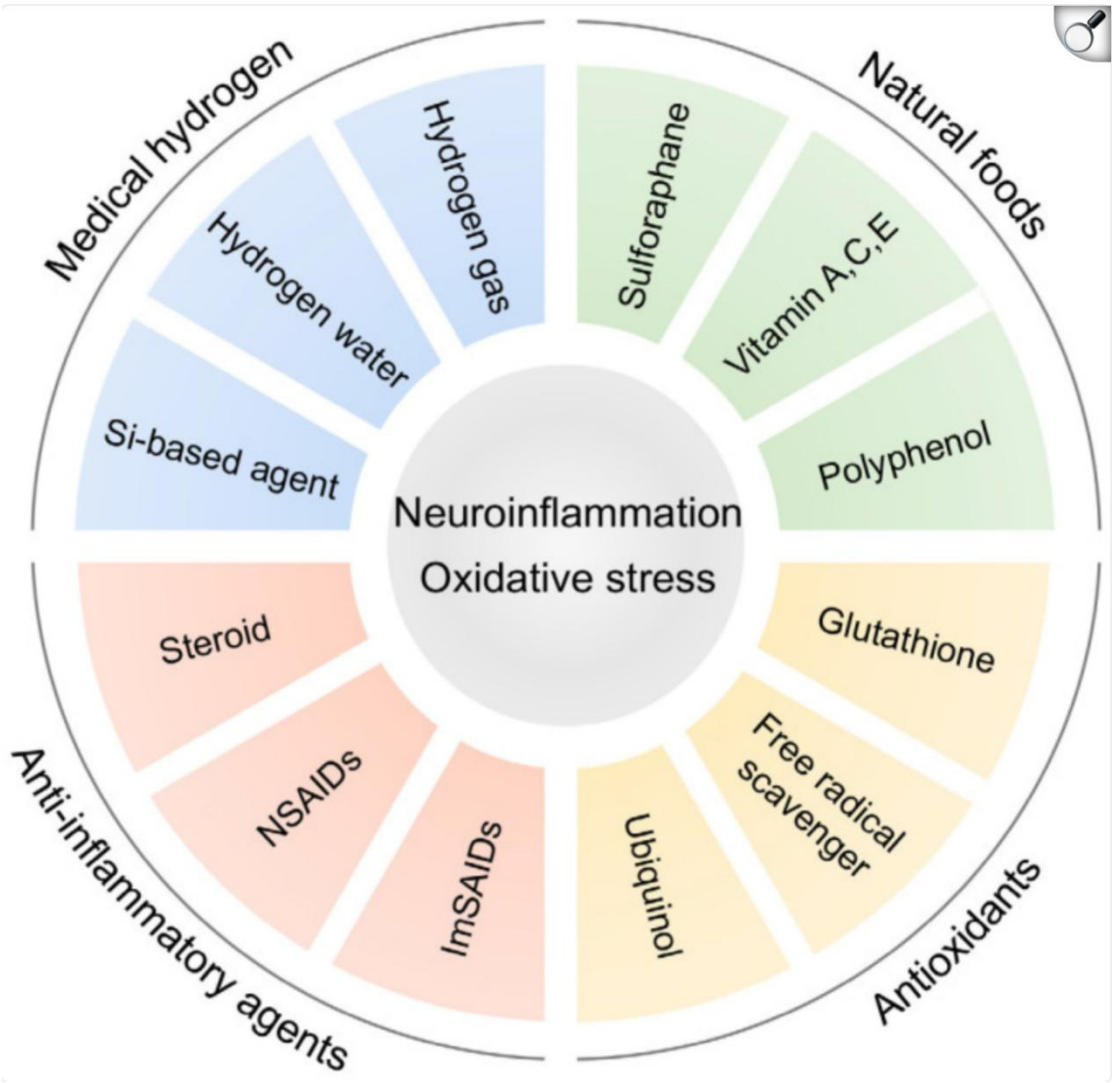


Figure 13 : "Neuroinflammation et stress oxydatif comme cibles thérapeutiques potentielles dans la pathogenèse des TSA. Agents anti-inflammatoires et antioxydants représentatifs pour prévenir la neuroinflammation et le stress oxydatif. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ImSAIDs : dérivés anti-inflammatoires immunosélectifs", Neuroinflammation et stress oxydatif dans la pathogenèse des troubles du spectre autistique, Usui et al 2023

En conclusion, les stratégies de prévention pour la santé maternelle et fœtale reposent sur plusieurs axes : vaccination, gestes barrières, et recherche de solutions thérapeutiques innovantes. La vaccination a montré ses preuves dans la prévention de maladies graves comme la rubéole ou le COVID 19. Cependant, elle suscite encore de nombreuses controverses, notamment concernant des liens supposés avec le développement de troubles neurodéveloppementaux comme l'autisme. Parallèlement, les études sur le microbiote intestinal proposent de nouvelles perspectives pour traiter les troubles comme les TSA via des approches telles que les probiotiques ou les régimes alimentaires spécifiques. Enfin, la gestion de

l'inflammation, par des traitements ciblés, pourrait également jouer un rôle clé dans l'atténuation des symptômes des troubles neurodéveloppementaux. Bien que prometteuses, ces stratégies récentes nécessitent des recherches complémentaires afin de garantir l'efficacité et la sécurité.

V) Limites/ Discussion

A) Transmissions verticales et horizontales

Il s'agit ici des modes de transmission des comportements, des traits génétiques ou des troubles à travers les générations et au sein de groupes sociaux ou familiaux.

La transmission verticale : Elle fait référence à la manière dont des traits ou des troubles, tels que l'autisme, peuvent être transmis d'une génération à l'autre au sein d'une même famille. Cela est souvent associé à la transmission génétique des facteurs de risque qui peuvent conduire au développement d'un trouble du spectre de l'autisme (TSA). Les enfants peuvent hériter des mutations ou des variations génétiques de leurs parents, ce qui accroît leur risque de développer l'autisme. Il peut s'agir des facteurs génétiques purs ou bien épigénétiques, comme abordés précédemment, dans lesquels l'environnement de la mère (âge de la grossesse, dépression, alimentation) ou les expositions précoces affectent le développement neurologique de l'enfant.

La génétique familiale est tout de même au cœur des recherches. Les membres de la famille, en particulier les frères et sœurs, peuvent avoir un risque plus élevé d'être diagnostiqués avec un trouble du spectre de l'autisme si un autre membre proche de la famille est diagnostiqué avec ce trouble. Le risque de récurrence chez les jeunes frères et sœurs d'un enfant ayant un TSA se situerait entre 7 % et 19 %, par rapport à 1,5 % dans la population générale. La récurrence varie selon le degré de parenté. Une étude suédoise récente a indiqué que le risque relatif d'être atteint de TSA est multiplié par dix lorsqu'un frère ou une sœur a reçu un diagnostic, contre un risque multiplié par deux lorsqu'il s'agit d'un cousin (Zwaigenbaum et al, 2019[62]).

La transmission horizontale : La transmission horizontale, en revanche, fait référence à l'influence que les individus d'un même âge ou au sein de mêmes groupes sociaux peuvent avoir les uns sur les autres. L'environnement social et culturel est important dans le développement d'une personne autiste. Les personnes atteintes de TSA peuvent développer des comportements ou des aptitudes sociales en interaction avec des pairs ou des personnes ayant des troubles similaires. L'apparition de nouvelles compétences ou gestion de leurs difficultés peuvent ainsi

se propager horizontalement, avec un apprentissage mutuel entre individus ayant des expériences similaires.

En 2016 Faso et al évoquait l'idée de profils complémentaires de motivation sociale qui pourraient faciliter la qualité des relations au cours des premières phases de développement (Faso et al, 2016[63]).

Afin d'étudier l'impact de la cohabitation sur le phénotype autistique, l'étude de Ju et al, 2024[64], a utilisé un modèle murin où l'anesthésique général le sévoflurane (SEVO) induit des anomalies neurodéveloppementales similaires aux TSA pour tester si ces anomalies peuvent être transmises par cohabitation. Des ratons mâles ont été répartis en trois groupes : exposés au sévoflurane (SEVO), non exposés (contrôle) et un mélange égal d'exposés et non exposés (MIXTE). Dans un premier temps, les rats étaient hébergés en paires selon leur groupe (SEVO, contrôle, MIXTE-exposés et MIXTE-non exposés) pour évaluer leurs taux de corticostérone, l'expression génique et les marqueurs inflammatoires à l'âge adulte. Dans un second temps, les rats MIXTE-exposés et MIXTE-non exposés ont été appariés avec des compagnons naïfs pour évaluer les impacts sur leur comportement et leurs taux de corticostérone. Les résultats ont montré que les rats SEVO présentaient des anomalies neurobiologiques, notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, des marqueurs inflammatoires, des niveaux d'ocytocine, de vasopressine et des systèmes de méthylation de l'ADN, par rapport aux rats contrôles. Les rats MIXTE-exposés et MIXTE-non exposés montraient des profils similaires à ceux des rats SEVO pour la plupart des mesures. Par ailleurs, l'appariement des rats MIXTE avec des compagnons naïfs atténuait les différences comportementales avec les groupes SEVO et contrôle, bien que les deux groupes MIXTE ne diffèrent pas significativement entre eux.

Ainsi, ces résultats suggèrent que des anomalies neurodéveloppementales peuvent être transmises à des individus initialement sains via des interactions lors de la cohabitation. Toutefois, un appariement ultérieur avec des cohabitants naïfs et inconnus peut atténuer cet effet de transmission. (Ju et al, 2024[64]) Ici, Ju et al démontre un aspect délicat de la cohabitation entre personnes atteintes de TSA mais surtout la possibilité d'une transmission d'anomalies neuro développementales par la cohabitation.

Il en est de même pour l'étude de Baptista-de-Souzade et al en 2022[65] suggérant le rôle des hormones (testostérone et ocytocine) et des neurotransmetteurs (dopamine) dans la modulation des changements comportementaux induits par la contagion sociale chez les animaux cohabitant avec un congénère en douleur (Baptista-de-Souza et al, 2022[65]). Les rats cohabitant

avec un congénère soumis à une douleur neuropathique montrent une modulation complexe de leur comportement face à la douleur, avec une hyperalgésie dans certains tests (comme le test des torsions) et une réduction de la douleur dans d'autres tests (comme le test de formaline). Ces résultats suggèrent une réponse bidirectionnelle à la contagion sociale de la douleur. Les comportements observés dans cette étude sont influencés par les hormones grâce aux résultats obtenus dans les tests biologiques et les analyses hormonales effectuées sur les rats.

B) Difficulté à caractériser l'autisme

La diversité et l'hétérogénéité de l'autisme ainsi que la nature multidimensionnelle des symptômes et des comportements associés rendent difficile la caractérisation de ce trouble. L'autisme est appelé trouble du spectre autistique parce qu'il englobe un large éventail de symptômes et de caractéristiques qui se manifestent sur un continuum de sévérité. Le concept même de « spectre » est compliqué à définir. Il n'y a pas de ligne claire entre l'autisme et des comportements ou traits qui ne sont pas considérés comme pathologiques (styles de communications différents, intérêts addictifs restreints).

→ L'autisme se manifeste de manière différente d'une personne à l'autre, il n'existe pas de définition uniforme. Certains peuvent mener une vie quasi indépendante, tandis que d'autres nécessitent un soutien constant. Certaines personnes peuvent avoir des déficits graves dans la communication et l'interaction sociale, tandis que d'autres peuvent présenter des capacités remarquables dans certains domaines, comme les mathématiques, la musique ou la mémoire. Par exemple, le syndrome d'Asperger est un trouble neurodéveloppemental appartenant à la large catégorie des troubles du spectre autistique. Les personnes présentant ce syndrome rencontrent des difficultés dans les interactions sociales ainsi que dans la communication, verbale ou non verbale. Elles peuvent également adopter des comportements inhabituels stéréotypés et des centres d'intérêts restreints. Il n'y a pas de retard significatif dans le langage et leur développement cognitif ne présente pas un retard global mais des troubles spécifiques peuvent apparaître notamment au niveau des fonctions exécutives. Les manifestations cliniques sont très variables et dépendent de l'âge et des éventuelles comorbidités psychiatriques. (Mirkovic et Gérardin, 2019[66]).

→ Les personnes atteintes d'autisme peuvent également présenter d'autres troubles neurologiques ou psychiatriques associés, comme les troubles anxieux, les troubles du sommeil, l'épilepsie, ou encore les troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. Ces comorbidités compliquent encore la caractérisation de l'autisme car elles peuvent masquer ou

amplifier certains comportements. L'article de Hawks et Constantino en 2020[67] examine les différentes origines des comorbidités comportementales dans le trouble du spectre autistique et met en avant le rôle des facteurs causaux non spécifiques dans son développement. Ils abordent plusieurs idées comme le risque génétique partagé avec l'exemple de la mutation du gène MECP2 dans le cas des TSA et des microcéphalies. Ils développent également les affections qui surviennent comme des symptômes secondaires du TSA en raison de facteurs causaux communs (par exemple, l'épilepsie chez les individus atteints de TSA liés à des canalopathies). Ces influences ont été peu étudiées jusqu'à présent, mais elles revêtent une importance cruciale pour améliorer les interventions personnalisées et orienter les recherches futures, notamment en génétique et en neuroimagerie dans le cadre de l'autisme (Hawks et Constantino, 2020[67]).

→ Le diagnostic de l'autisme repose sur des critères établis par des manuels tels que le DSM-5. Ces critères sont susceptibles d'évoluer et de varier selon les perceptions professionnelles et culturelles. Ainsi, les critères diagnostiques ont changé au fil des décennies et cela rend difficile la comparaison entre différentes études ou même la définition de l'autisme à travers les époques. L'approche diagnostique actuelle repose souvent sur des comportements observés et des évaluations cliniques. Par conséquent, il peut exister des biais par la subjectivité dans l'interprétation des symptômes. Deux méta-analyses ont été réalisées par Kulage et al, une en 2014[68] ("Quel sera l'impact du DSM-5 sur le diagnostic de l'autisme ?", revue systématique de la littérature et méta-analyse) et une en 2020[69] ("Quel est l'impact du DSM-5 sur le diagnostic de l'autisme ?", revue systématique de la littérature et méta-analyse de suivi sur 5 ans) concernant l'impact du DSM-5 sur le diagnostic des TSA. Les résultats de celle de 2020 indiquent que parmi les 33 études incluses, l'utilisation des critères du DSM-5 met en évidence une diminution des diagnostics pour le TSA [20,8 % (16,0-26,7), $p < 0,001$]. Les résultats suggèrent une diminution moins marquée des diagnostics de TSA par rapport aux analyses précédentes (31 % (20-44), $p = 0,006$] en 2014). Des recherches futures sont nécessaires car des préoccupations persistent pour les individus présentant des troubles sans diagnostic formel.

→ Différencier l'autisme d'un choc émotionnel (post-traumatique). Il peut être difficile de distinguer les comportements résultant de l'autisme de ceux découlant d'un traumatisme. Les deux peuvent présenter des similitudes, telles que le retrait social et des difficultés de communication. Une évaluation précise est essentielle pour déterminer les besoins spécifiques en matière de soutien et d'intervention. De même, après un traumatisme, les enfants autistes peuvent éprouver des difficultés accrues en matière de régulation émotionnelle, de perturbation de la routine et d'isolement social. A cause des points communs entre l'autisme et le Syndrome

de Stress Post-Traumatique (SSPT), les cliniciens rencontrent des difficultés à identifier le SSPT chez les enfants autistes. Ainsi, ils peuvent observer chez certains enfants autistes les caractéristiques du SSPT mais les attribuer aux caractéristiques classiques de l'autisme. Lorsque l'on sait que les enfants en situation de handicap ont 3,4 fois plus de chances d'être maltraités que leurs pairs non handicapés (Sullivan et Knutson, 2000[70]), il apparaît essentiel de différencier les manifestations cliniques de l'autisme de leur détresse post traumatique.

L'étude de Brenner et al, 2018[71], vise à analyser comment les manifestations comportementales du traumatisme causé par les abus se présentent chez les jeunes atteints de trouble du spectre de l'autisme. Les résultats indiquent que les patients atteints de TSA et ayant un antécédent d'abus (c'est-à-dire physique, sexuel et/ou émotionnel) présentent davantage de pensées intrusives, de souvenirs perturbants, de perte d'intérêt, d'irritabilité et de léthargie que ceux n'ayant pas d'antécédent de maltraitance. Ceux ayant un diagnostic clinique de trouble de stress post-traumatique (TSPT) avaient des symptômes plus graves et externalisés que ceux ayant des antécédents d'abus non diagnostiqués avec un TSPT. Les résultats soulignent la nécessité de dépistage des traumatismes pour guider les traitements fondés sur des preuves pour les enfants atteints de TSA. (Brenner et al, 2018[71])

C) Rythme circadien

Le rythme circadien régule les cycles physiologiques de vigilance et de somnolence. La production de mélatonine est principalement contrôlée par la régulation circadienne de l'expression de gènes et joue un rôle clé dans l'homéostasie du sommeil. Lorsqu'il y a une anomalie du rythme circadien, des troubles du sommeil, comme l'insomnie, ainsi que plusieurs autres maladies, peuvent survenir. Étant donné que de nombreux patients atteints de TSA présentent des troubles du sommeil, l'intérêt pour l'étude de ces troubles et de la dérégulation de la mélatonine ne cesse de croître en raison de leur implication potentielle dans le TSA (Kim et al, 2023[72]).

L'étude de Rossignol et Frye, 2011[73], a pour objectif d'examiner le lien entre la mélatonine et les TSA. Deux évaluateurs ont indépendamment analysé 35 études. Parmi celles-ci, une méta-analyse a été réalisée sur cinq études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo.

Neuf études ont mesuré la mélatonine ou ses métabolites dans les TSA, et toutes ont signalé au moins une anomalie :

- Un rythme circadien de la mélatonine anormal (4 études).
- Des niveaux physiologiques de mélatonine et/ou de ses dérivés inférieurs à la normale (7 études).
- Une corrélation positive entre ces niveaux et les comportements autistiques (4 études).

Des anomalies génétiques pouvant contribuer à une diminution de la production de mélatonine ou à un dysfonctionnement des récepteurs de la mélatonine chez un petit pourcentage d'enfants atteints de TSA ont été retrouvées dans cinq études.

Par ailleurs une amélioration du comportement diurne avec l'utilisation de mélatonine a été retrouvée dans six études.

Dix-huit études sur le traitement à la mélatonine dans les TSA ont été identifiées, rapportant des améliorations du sommeil (durée du sommeil, latence d'endormissement et réveils nocturnes).

Parmi ces études, cinq étaient randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo. Deux incluaient des échantillons mixtes d'enfants atteints de TSA et d'autres troubles du développement, mais seules les données des enfants avec TSA ont été utilisées pour la méta-analyse.

Les effets secondaires signalés de la mélatonine étaient minimes voire inexistants. Cependant, certaines études présentaient des limites, notamment des échantillons de petite taille et une variabilité des protocoles de mesure des paramètres du sommeil.

Ainsi, l'étude conclue que l'administration de mélatonine dans les TSA est associée à une amélioration du sommeil, un meilleur comportement diurne et peu d'effets secondaires. Des études supplémentaires seraient utiles pour confirmer et approfondir ces résultats (Rossignol et Frye, 2011[73]).

D'autre part, récemment, le rôle des microARN (miARN) dans le rythme circadien et le TSA a interrogé les chercheurs. Kim et al, 2023[72], ont émis l'hypothèse que la relation entre le rythme circadien et les TSA pourrait être expliquée par des miARN. Dans cette étude, ils introduisent un lien moléculaire possible entre le rythme circadien et le TSA.

Les miARN fonctionnent comme des régulateurs de l'expression génique. Ils constituent une classe courante d'ARN courts endogènes non codants qui régulent principalement l'expression des gènes codant pour des protéines au niveau de l'ARNm, via la répression translationnelle et/ou la dégradation de leurs ARNm cibles. Des preuves récentes indiquent que les gènes régulant le rythme circadien sont eux-mêmes régulés par des miARN constitués de 20 à 22 nucléotides courts et non codants. Les miARN sont impliqués dans presque tous les processus biologiques, y compris les étapes du développement, la différenciation cellulaire, la prolifération cellulaire, la mort cellulaire, la régulation métabolique, le silence transcriptionnel et la défense antivirale. Un certain nombre de miARN présentent des profils d'expression anormaux dans le TSA et sont effectivement impliqués dans la régulation des gènes liés au TSA (Kim et al, 2023[72]).

- ➔ Lien entre les miARN et le rythme circadien : Le rythme circadien est contrôlé par de nombreux gènes comme *CLOCK, BMAL1, PER et CRY*. Plusieurs miARN régulent l'expression de ces gènes et influencent la stabilité de leurs ARNm. Par exemple, miR-219 est directement activé par *CLOCK/BMAL1* et ajuste la durée du cycle circadien. D'autres miARN, comme miR-132, répondent à la lumière et influencent la régulation circadienne via des mécanismes de signalisation intracellulaire. Des miARN comme miR-138, miR-let-7b et miR-125a-5p sont aussi liés au contrôle du sommeil. Par ailleurs, des mutations naturelles de miR-182 peuvent entraîner des troubles du sommeil et de l'insomnie.

- ➔ Lien entre les miARN et l'autisme : L'autisme est associé à des mutations affectant les gènes du développement neuronal. Plusieurs miARN présentent une expression altérée dans le TSA et ciblent des gènes clés impliqués dans la plasticité synaptique et la signalisation cellulaire, comme miR-146, miR-153, miR-34, miR-106, et miR-451. Par exemple, miR-146 est considéré comme un biomarqueur potentiel du TSA en raison de son expression anormale dans divers tissus des patients autistes. De plus, des miARN comme miR-7-5p régulent *PAX6*, un facteur essentiel dans le développement neuronal. D'autres, comme miR-107 et miR-103, interagissent avec la signalisation mTOR, un acteur clé du métabolisme cellulaire et de la fonction cérébrale, qui contient plusieurs gènes de risque du TSA.

➔ Certains miARN sont impliqués à la fois dans la régulation du rythme circadien et dans l'autisme : Par exemple miR-219, qui régule le cycle circadien, est diminué chez les patients autistes et pourrait contribuer aux dysfonctionnements synaptiques. Par ailleurs, miR-29b module l'expression des gènes *PER1 et PER3*, impliqués dans le rythme circadien, et est également lié au TSA. Des études supplémentaires sont nécessaires pour examiner les effets génétiques des miARN associés aux rythmes circadiens dans le TSA.

Finalement, les recherches sur la transmission verticale et horizontale montrent l'importance de l'hérédité et des interactions sociales dans l'émergence des TSA. Par ailleurs, la grande hétérogénéité des symptômes, les comorbidités fréquentes et la variabilité des critères diagnostiques compliquent la caractérisation de l'autisme. L'approche diagnostique, bien qu'en constante évolution, reste influencée par des biais subjectifs, notamment dans la différenciation entre l'autisme et d'autres troubles, comme le syndrome de stress post-traumatique. Enfin, les anomalies liées au rythme circadien et les recherches sur le rôle des miARN offrent de nouvelles perspectives de recherche sur les mécanismes biologiques sous-jacents aux TSA, notamment en ce qui concerne la régulation du sommeil et les comportements associés. Des études supplémentaires sont essentielles pour affiner notre compréhension de l'étiologie des TSA et pour améliorer les pratiques diagnostiques et thérapeutiques.

Conclusion

En conclusion, ce travail souligne l'influence significative des facteurs environnementaux dans le trouble du spectre autistique.

Diverses infections virales (CMV, HSV, Zika…) et bactériennes (Listériose, streptocoque …) peuvent jouer un rôle dans le développement des TSA. Les infections, comme celles par les streptocoques, sont susceptibles de déclencher des troubles neuropsychiatriques tels que le PANDAS. Bien que l'origine exacte reste controversée, des recherches suggèrent une réponse auto-immune, avec des symptômes comportementaux pouvant apparaître après l'infection.

Nous avons souligné l'impact des atteintes infectieuses sur le développement neurologique du fœtus et du jeune enfant. Dans ce contexte, la mère, en tant qu'intermédiaire principal, a une importance majeure. Une surveillance médicale adaptée et une information claire sur les risques liés aux infections sont essentielles. Les infections virales et bactériennes, en particulier durant la grossesse, ainsi que l'activation immunitaire maternelle, apparaissent comme des éléments clés. Les mécanismes intervenant dans l'activation de l'immunité maternelle comme l'inflammation via les cytokines, le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale, la microglie sont détaillés.

Le rôle du microbiote intestinal, via l'axe microbiote-intestin-cerveau, est central puisqu'un déséquilibre de celui-ci peut affecter le développement neurologique. Dans ce contexte, la mise en place de stratégies préventives, qu'elles soient déjà en application ou encore à l'étude, s'avère nécessaire. Celles-ci incluent la vaccination, l'adoption de mesures barrières, la régulation de la santé du microbiote intestinal, ainsi que la maîtrise des processus inflammatoires.

Notre travail, bien que ciblé sur l'étiologie environnementale du TSA a abordé l'héritabilité non négligeable de ce trouble par l'épigénétique. Les variations de la méthylation, de la structure de certains gènes impliqués dans le TSA en sont une illustration.

La complexité du diagnostic clinique du TSA et les obstacles à sa reconnaissance soulignent la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine. L'amélioration du diagnostic étiologique multifactoriel permettra probablement l'optimisation de sa prise en charge et peut-être sa prévention.

Vu la Directrice de Thèse

Pr Isabelle BAILLEUL-FORESTIER

Vu le Président du jury

Pr Vincent BLASCO-BAQUE

Table des illustrations

Figure 1 : Critères diagnostiques du PANDAS en 1998, “PANDAS/PANS in childhood : Controversies and evidence” Wilbur et al, 2019

Figure 2 : Critères diagnostiques du PANS en 2012, “PANDAS/PANS in childhood : Controversies and evidence” Wilbur et al, 2019

Figure3 : Présence ou absence de critères diagnostiques des PANDAS/PANS/CANS/PITANDs, “Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS) : A Narrative Review of Literature Data” Prato et al, 2021

Figure 4 : Titres d’ASO et anti-DNase B chez des patients diagnostiqués avec des PANDAS, “Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS) : A Narrative Review of Literature Data” Prato et al 2021.

Figure 5 : Exemple d’un Cunningham Panel dans “The Cunningham Panel : concerns remain”, Bejerot et al, 2019.

Figure 6 : "Abondance relative des principaux phylums du microbiote intestinal humain à travers différentes étapes de la vie, étudiée par des approches métagénomiques (ADN) ou de séquençage de l'ARN 16S” Cette figure est issue de l'étude d'Ottman et al.” (Alharthi et al, 2022)

Figure 7 : “ La communication bidirectionnelle de l'axe microbiote–intestin–cerveau médiée par les voies immunitaire, neuroendocrinienne et neuronale” (Góralczyk-Bińkowska et al, 2022)

Figure 8 : “ L’exposition prénatale à une activation immunitaire maternelle (MIA) augmente la susceptibilité de l’enfant à développer un trouble psychiatrique tel que la schizophrénie ou les troubles du spectre de l’autisme” (Delhaye,2023)

Figure 9 : Processus de la neuroinflammation materno-placentaire-fœtale dans la pathogenèse des TSA “Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder” Usui et al 2023

Figure 10 : “Associations entre pathogènes responsable d’une MIA et schizophrénie ou TSA” (Delhaye, 2023)

Figure 11 : “ Modèle de diagramme du stress oxydatif chez des patients atteints de TSA”, Usui et al, 2023

Figure 12 : “ Inflammation Maternelle Pendant la Grossesse et Développement Cérébral des Descendants : Le Rôle des Mitochondries” (Gyllenhammer et al, 2021)

Figure 13 : “Neuroinflammation et stress oxydatif comme cibles thérapeutiques potentielles dans la pathogenèse des TSA. Agents anti-inflammatoires et antioxydants représentatifs pour prévenir la neuroinflammation et le stress oxydatif. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ImSAIDs : dérivés anti-inflammatoires immunosélectifs”, Neuroinflammation et stress oxydatif dans la pathogenèse des troubles du spectre autistique, Usui et al 2023

Bibliographie

1. Salari, N. *et al.* The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 48, 112 (2022).
2. Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M. & Rijsdijk, F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Child Psychology Psychiatry* 57, 585–595 (2016).
3. Thapar, A. & Rutter, M. Genetic Advances in Autism. *J Autism Dev Disord* 51, 4321–4332 (2021).
4. Sanami, S. *et al.* Association between cytomegalovirus infection and neurological disorders: A systematic review. *Reviews in Medical Virology* 34, e2532 (2024).
5. Engman, M. *et al.* Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism. *Acta Paediatrica* 104, 792–795 (2015).
6. Lin, C.-H., Chou, I.-C., Lee, I.-C. & Hong, S.-Y. Cytomegalovirus Infection in Infancy May Increase the Risk of Subsequent Epilepsy and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *Children* 8, 1040 (2021).
7. Mohebalizadeh, M. *et al.* Role of Maternal Immune Factors in Neuroimmunology of Brain Development. *Mol Neurobiol* 61, 9993–10005 (2024).
8. Zhu, S. & Viejo-Borbolla, A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence* 12, 2670–2702 (2021).
9. Mahic, M. *et al.* Correction for Mahic et al., "Maternal Immunoreactivity to Herpes Simplex Virus 2 and Risk of Autism Spectrum Disorder in Male Offspring". *mSphere* 2, e00154-17 (2017).
10. Carter, C. J. Susceptibility genes are enriched in those of the herpes simplex virus 1/host interactome in psychiatric and neurological disorders. *Pathogens Disease* 69, 240–261 (2013).
11. Mawson, A. R. & Croft, A. M. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *IJERPH* 16, 3543 (2019).
12. Taylor, L. E., Swerdfeger, A. L. & Eslick, G. D. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 32, 3623–3629 (2014).
13. DeStefano, F. & Shimabukuro, T. T. The MMR Vaccine and Autism. *Annu. Rev. Virol.* 6, 585–600 (2019).
14. Vianna, P. *et al.* Zika Virus as a Possible Risk Factor for Autism Spectrum Disorder: Neuroimmunological Aspects. *Neuroimmunomodulation* 25, 320–327 (2018).
15. Santi, L. *et al.* Zika Virus Infection Associated with Autism Spectrum Disorder: A Case Report. *Neuroimmunomodulation* 28, 229–232 (2021).
16. Roth, N. M. *et al. Notes from the Field:* Autism Spectrum Disorder Among Children with Laboratory Evidence of Prenatal Zika Virus Exposure — Puerto Rico, 2023. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 72, 802–804 (2023).
17. Becerra-Culqui, T. A., Getahun, D., Chiu, V., Sy, L. S. & Tseng, H. F. Prenatal Influenza Vaccination or Influenza Infection and Autism Spectrum Disorder in Offspring. *Clinical Infectious Diseases* 75, 1140–1148 (2022).

18. al-Haddad, B. J. S. *et al.* The fetal origins of mental illness. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 221, 549–562 (2019).
19. Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S. & Auger, N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 193, E540–E548 (2021).
20. Hessami, K. *et al.* COVID-19 Pandemic and Infant Neurodevelopmental Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2238941 (2022).
21. Panda, P. K. *et al.* Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Tropical Pediatrics* 67, fmaa122 (2021).
22. Steinman, G. COVID-19 and autism. *Medical Hypotheses* 142, 109797 (2020).
23. Theoharides, T. C. Ways to Address Perinatal Mast Cell Activation and Focal Brain Inflammation, including Response to SARS-CoV-2, in Autism Spectrum Disorder. *JPM* 11, 860 (2021).
24. Erdogan, M. A. *et al.* Prenatal SARS-CoV-2 Spike Protein Exposure Induces Autism-Like Neurobehavioral Changes in Male Neonatal Rats. *J Neuroimmune Pharmacol* 18, 573–591 (2023).
25. Lee, K. H., Kiupel, M., Woods, T., Pingle, P. & Hardy, J. Infection of the murine placenta by Listeria monocytogenes induces sex-specific responses in the fetal brain. *Pediatr Res* 93, 1566–1573 (2023).
26. Xu, M., Xu, X., Li, J. & Li, F. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychiatry* 10, 473 (2019).
27. Sepsis néonatal - Pédiatrie. *Édition professionnelle du Manuel MSD* https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/infections-chez-le-nouveau-né/sepsis-néonatal.
28. Getahun, D. *et al.* The Effect of Neonatal Sepsis on Risk of Autism Diagnosis. *Am J Perinatol* 40, 858–866 (2023).
29. Prato, A. *et al.* Diagnostic Approach to Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections (PANDAS): A Narrative Review of Literature Data. *Front. Pediatr.* 9, 746639 (2021).
30. Wilbur, C. *et al.* PANDAS/PANS in childhood: Controversies and evidence. *Paediatrics & Child Health* 24, 85–91 (2019).
31. Leckman, J. F. *et al.* Streptococcal Upper Respiratory Tract Infections and Exacerbations of Tic and Obsessive-Compulsive Symptoms: A Prospective Longitudinal Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 50, 108-118.e3 (2011).
32. Luo, F. *et al.* Prospective Longitudinal Study of Children With Tic Disorders and/or Obsessive-Compulsive Disorder: Relationship of Symptom Exacerbations to Newly Acquired Streptococcal Infections. *Pediatrics* 113, e578–e585 (2004).
33. Marazziti, D. *et al.* Obsessive-Compulsive Disorder, PANDAS, and Tourette Syndrome: Immuno-inflammatory Disorders. in *Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Immunity in Neuropsychiatric Disorders* (ed. Kim, Y.-K.) vol. 1411 275–300 (Springer Nature Singapore, Singapore, 2023).
34. Bejerot, S., Klang, A. & Hesselmark, E. The Cunningham Panel: concerns remain. *Transl Psychiatry* 9, 224 (2019).

35. Sigra, S., Hesselmark, E. & Bejerot, S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 86, 51–65 (2018).
36. Alharthi, A., Alhazmi, S., Alburae, N. & Bahieldin, A. The Human Gut Microbiome as a Potential Factor in Autism Spectrum Disorder. *IJMS* 23, 1363 (2022).
37. Berding, K. & Donovan, S. M. Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: current knowledge and research needs. *Nutr Rev* 74, 723–736 (2016).
38. Settanni, C. R. *et al.* Gastrointestinal involvement of autism spectrum disorder: focus on gut microbiota. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 15, 599–622 (2021).
39. Sharon, G. *et al.* Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* 177, 1600-1618.e17 (2019).
40. Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D. & Kozłowska, E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *IJMS* 23, 11245 (2022).
41. Delhaye, C. Conséquences de l'activation immunitaire maternelle sur l'activité et la connectivité des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et rôle de la microglie dans les phénotypes observés. Biologie moléculaire. Français. ⟨NNT : 2023SORUS140⟩. ⟨tel-04153745⟩. (Sorbonne Université).
42. Usui, N., Kobayashi, H. & Shimada, S. Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *IJMS* 24, 5487 (2023).
43. Zaretsky, M. V., Alexander, J. M., Byrd, W. & Bawdon, R. E. Transfer of Inflammatory Cytokines Across the Placenta: *Obstetrics & Gynecology* 103, 546–550 (2004).
44. Dahlgren, J., Samuelsson, A.-M., Jansson, T. & Holmäng, A. Interleukin-6 in the Maternal Circulation Reaches the Rat Fetus in Mid-gestation. *Pediatr Res* 60, 147–151 (2006).
45. Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K. & Patterson, P. H. Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *J. Neurosci.* 27, 10695–10702 (2007).
46. Yu, D. *et al.* Microglial GPR56 is the molecular target of maternal immune activation-induced parvalbumin-positive interneuron deficits. *Sci. Adv.* 8, eabm2545 (2022).
47. Gevezova, M. *et al.* Autistic spectrum disorder (ASD) – Gene, molecular and pathway signatures linking systemic inflammation, mitochondrial dysfunction, transsynaptic signalling, and neurodevelopment. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 30, 100646 (2023).
48. Gyllenhammer, L. E. *et al.* Maternal Inflammation During Pregnancy and Offspring Brain Development: The Role of Mitochondria. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 7, 498–509 (2022).
49. Rose, S. *et al.* Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagn Ther* 22, 571–593 (2018).
50. Frye, R. E. *et al.* Biomarkers of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Disease* 197, 106520 (2024).
51. Hamza, M. *et al.* Implication de l'épigénétique dans les troubles du spectre autistique : revue de la littérature. *L'Encéphale* 43, 374–381 (2017).
52. Gabis, L. V. *et al.* The myth of vaccination and autism spectrum. *European Journal of Paediatric Neurology* 36, 151–158 (2022).

53. Skafle, I., Nordahl-Hansen, A., Quintana, D. S., Wynn, R. & Gabarron, E. Misinformation About COVID-19 Vaccines on Social Media: Rapid Review. *J Med Internet Res* 24, e37367 (2022).
54. Vaccin de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir. https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine-what-you-need-to-know.
55. Erdogan, M. A., Gurbuz, O., Bozkurt, M. F. & Erbas, O. Prenatal Exposure to COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 Induces Autism-Like Behaviors in Male Neonatal Rats: Insights into WNT and BDNF Signaling Perturbations. *Neurochem Res* 49, 1034–1048 (2024).
56. DGS_Céline.M & DGS_Céline.M. Les gestes barrières, des réflexes simples pour se protéger et protéger ses proches face aux virus de l'hiver. *Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles* https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/pour-un-hiver-sans-virus/article/les-gestes-barrieres-des-reflexes-simples-pour-se-proteger-et-proteger-ses.
57. Canada, A. de la santé publique du. Maladies à streptocoque du groupe A : Risques et prévention. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/maladies-streptocoque-groupe-a/risques-prevention.html (2018).
58. Infections à streptocoque A. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-a-streptocoque-a.
59. Grimprel, E. & Cohen, R. Controverses sur l'antibiothérapie des infections courantes à streptocoque du groupe A. *Archives de Pédiatrie* 21, S107–S112 (2014).
60. Grossi, E., Melli, S., Dunca, D. & Terruzzi, V. Unexpected improvement in core autism spectrum disorder symptoms after long-term treatment with probiotics. *SAGE Open Medical Case Reports* 4, 2050313X16666231 (2016).
61. Grimaldi, R. *et al. In vitro* fermentation of B-GOS: impact on faecal bacterial populations and metabolic activity in autistic and non-autistic children. *FEMS Microbiology Ecology* 93, fiw233 (2017).
62. Zwaigenbaum, L., Brian, J. A. & Ip, A. Early detection for autism spectrum disorder in young children. *Paediatrics & Child Health* 24, 424–432 (2019).
63. Faso, D. J., Corretti, C. A., Ackerman, R. A. & Sasson, N. J. The broad autism phenotype predicts relationship outcomes in newly formed college roommates. *Autism* 20, 412–424 (2016).
64. Ju, L.-S. *et al.* Effects of Cohabitation on Neurodevelopmental Outcomes in Rats Discordant for Neonatal Exposure to Sevoflurane. *Biological Psychiatry Global Open Science* 4, 100359 (2024).
65. Baptista-de-Souza, D., Rodrigues Tavares, L. R., Canto-de-Souza, L., Nunes-de-Souza, R. L. & Canto-de-Souza, A. Behavioral, hormonal, and neural alterations induced by social contagion for pain in mice. *Neuropharmacology* 203, 108878 (2022).
66. Mirkovic, B. & Gérardin, P. Asperger's syndrome: What to consider? *L'Encéphale* 45, 169–174 (2019).
67. Hawks, Z. W. & Constantino, J. N. Neuropsychiatric "Comorbidity" as Causal Influence in Autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 59, 229–235 (2020).

68. Kulage, K. M., Smaldone, A. M. & Cohn, E. G. How Will DSM-5 Affect Autism Diagnosis? A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 44, 1918–1932 (2014).
69. Kulage, K. M. *et al.* How has DSM-5 Affected Autism Diagnosis? A 5-Year Follow-Up Systematic Literature Review and Meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 50, 2102–2127 (2020).
70. Sullivan, P. M. & Knutson, J. F. Maltreatment and disabilities: a population-based epidemiological study. *Child Abuse & Neglect* 24, 1257–1273 (2000).
71. for the Autism and Developmental Disorders Inpatient Research Collaborative (ADDIRC) *et al.* Behavioral Symptoms of Reported Abuse in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Inpatient Settings. *J Autism Dev Disord* 48, 3727–3735 (2018).
72. Kim, J. Y., Kim, W. & Lee, K.-H. The role of microRNAs in the molecular link between circadian rhythm and autism spectrum disorder. *Animal Cells and Systems* 27, 38–52 (2023).
73. Rossignol, D. A. & Frye, R. E. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Develop Med Child Neuro* 53, 783–792 (2011).

LOISEL Alexa 2025-TOU-3020

PLACE DE L'ETIOLOGIE INFECTIEUSE DANS LE TROUBLE DU SPECTRE AUTISTIQUE

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

Le trouble du spectre autistique (TSA) présente une forte héritabilité, mais les facteurs environnementaux, notamment infectieux, jouent un rôle clé. Les infections virales (CMV, HSV, Zika…) et bactériennes (listériose, streptocoques…) peuvent perturber le développement cérébral fœtal via l'activation immunitaire maternelle. Le microbiote intestinal, souvent altéré chez les patients TSA, influence le neurodéveloppement par l'axe microbiote-intestin-cerveau. Des mécanismes comme l'inflammation, le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale et l'épigénétique sont impliqués. Ce travail souligne l'importance de la prévention (vaccination, gestes barrières, santé du microbiote…). Il met aussi en lumière les limites rencontrées : transmissions verticale et horizontale, difficultés à caractériser ce trouble complexe et rôle du rythme circadien. L'objectif est de sensibiliser les professionnels de santé à une prévention multidimensionnelle.

THE ROLE OF INFECTIOUS ETIOLOGY IN AUTISM SPECTRUM DISORDER

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie-dentaire

MOTS-CLÉS : Trouble de spectre autistique, facteurs infectieux, axe microbiote-intestin-cerveau, inflammation, prévention

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université de Toulouse

Faculté de Santé - Département d'Odontologie

3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex 09

DIRECTRICE DE THÈSE : Pr Isabelle BAILLEUL-FORESTIER