

L'exposition *in utero* à l'activation de l'immunité maternelle est un facteur de prédisposition à des anomalies du comportement et de la réponse immunitaire chez le jeune et l'adulte.

Laetitia DAVIDOVIC | davidovic@ipmc.cnrs.fr

CNRS - Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire, UMR7275 - Valbonne

Mots clés : **Autisme, comportement, immunité maternelle, interaction gène-environnement, neurodéveloppement**

Le cerveau est un organe extraordinairement complexe dont le développement est fortement influencé par le patrimoine génétique individuel et l'environnement. Les interactions Gène – Environnement sont impliquées dans certains troubles du neurodéveloppement*. L'hypothèse des impacts multiples (multiple hit hypothesis) avance que, sur un terrain génétiquement prédisposé, l'exposition *in utero* à l'activation de l'immunité maternelle (AIM)* suite à l'infection pendant la grossesse par un agent biologique (virus, bactérie, parasite) précipiterait l'apparition de troubles du spectre autistique (TSA)* chez l'enfant (1-4). Les TSA sont caractérisés par des déficits de communication et d'interaction sociale et des stéréotypies* verbales et motrices. Les TSA touchent aujourd'hui un enfant sur 100 et les garçons sont 2 fois plus touchés que les filles. Plusieurs modèles génétiques d'autisme sont obtenus chez la souris par la manipulation de variants génétiques* associés aux TSA chez l'humain. Un modèle animal environnemental d'autisme est obtenu en injectant pendant la gestation de la souris de molécules favorisant l'AIM* et l'inflammation* (1-3). Ainsi, l'injection de lipopolysaccharides* (LPS) ou d'acide nucléique polyinosinique:polycytidylique* (poly(I:C) mime respectivement une infection bactérienne ou virale provoquant un état inflammatoire chez la mère (1). La progéniture à naître garde l'empreinte de cette exposition à l'AIM* et développe des troubles comportementaux apparentés à l'autisme (5). La publication de Rose et al. a développé un modèle AIM* chez le primate non-humain, le macaque *Rhesus*, et montre que les altérations immunitaires corrèlent avec l'intensité des anomalies comportementales de type stéréotypie*. La publication de Schaafsma et al. utilise un modèle classique de souris AIM* pour explorer le poids de l'interaction gène-environnement et du sexe dans le développement de troubles de l'interaction sociale, liés à l'autisme.

L'exposition *in utero* à l'activation de l'immunité maternelle conduit à des altérations à long terme de la réponse immunitaire dans un modèle de primate non-humain.

Rose DR. et al. (2016). Long-term altered immune responses following fetal priming in a non-human primate model of maternal immune activation. *Brain Behav Immun*, vol.16: p.30522.

Résumé

La plupart des études de l'impact du facteur environnemental AIM* ont été effectuées chez des rongeurs. La transposition des résultats obtenus à l'homme était limitée à ce modèle rongeur et le développement d'un modèle AIM* primate non humain a fait l'objet de cette étude. Des femelles macaques *Rhesus* gestantes ont reçu pendant la gestation une injection de poly(I:C)* ou d'une solution contrôle. La descendance des deux groupes a été suivie au niveau comportemental et immunitaire jusqu'à

l'âge de quatre ans. Des anomalies comportementales ont été observées dans la descendance poly(I:C)*, présentant une augmentation notable des stéréotypies* motrices. L'analyse du sérum et des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC)* a montré que la progéniture exposée à l'AIM* présentait une production anormalement élevée de cytokines* inflammatoires à un an: l'interleukine (IL)-1 β , l'IL-6, l'IL-12p40, l'interféron γ (INF- γ) et le facteur de nécrose tumorale (TNF) α . À 4 ans, la progéniture exposée à l'AIM* présentait toujours une IL-1 β sérique élevée, et une augmentation de la production de cytokines IL-4 et IL-13 après stimulation des PBMC. A un et quatre ans, les auteurs ont observé une corrélation positive entre l'intensité des stéréotypies* motrices et la production de plusieurs cytokines* dans le sérum et les PBMC, notamment CCL3, GM-CSF, IL-1b et IL-12p40 à 1 an et IL-4, IL-10 et IL-13 à 4 ans. Cette étude suggère que l'exposition *in utero* à l'AIM* chez le macaque modifie de manière durable le comportement et active le système immunitaire.

Commentaire

Ce nouveau modèle de primate non humain d'AIM* a un fort potentiel translationnel*. En effet, le répertoire comportemental de la souris est limité alors que les macaques ont un répertoire complexe, tant au niveau moteur, que social ou cognitif. Ces données étayent la théorie de la relation de cause à effet entre exposition à l'AIM* et les troubles du neurodéveloppement*. Les études de corrélation montrent un lien entre les anomalies immunitaires et l'intensité des séquelles comportementales, chose qui n'avait pas été faite chez les primates jusqu'à maintenant.

Cependant, cette étude a certaines limites. Notamment, l'impact de la fenêtre temporelle d'exposition à l'AIM (1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre) n'est pas exploré, probablement en raison des faibles effectifs des groupes. Ensuite, l'influence du genre des individus étudiés n'est pas considérée. Il est possible que certaines anomalies soient plus fortes chez la descendance mâle, en accord avec ce qui est observé chez l'humain. D'autre part, les analyses présentées ne sont que corrélatives et ne démontrent pas un lien direct de cause à effet entre l'exposition à l'AIM et les stéréotypies. De plus, il existe un décalage de deux à trois mois entre la prise de sang et l'évaluation comportementale, les mesures ne sont donc pas simultanées. Considérant que certaines cytokines comme IL-6 peuvent passer la barrière hématoencéphalique* et que leur signalisation joue un rôle important dans le neurodéveloppement, il est possible que ces anomalies immunitaires périphériques atteignent le cerveau et perturbent les neurones, astrocytes et la microglie répondant à ces molécules. Enfin, il est regrettable que des déficits de communication et d'interaction sociale n'aient pas fait aussi l'objet de cette étude alors que ces groupes de symptômes sont essentiels pour le diagnostic des TSA chez l'humain, surtout sachant que le même modèle a précédemment montré des altérations de l'attention sociale (1). Ceci permettrait d'évaluer de manière plus complète la validité de l'association observée dans ce modèle AIM macaque et sa translationalité* à l'humain.

Induction de comportements autistiques et interactions gène-environnement sexe-spécifiques

Schaafsma SM. et al. (2017). Sex-specific gene-environment interactions underlying ASD-like behaviors. Proc Natl Acad Sci U S A, vol.114 (6): p.1383-1388.

Résumé

Ce travail explore chez la souris les interactions existant entre 3 facteurs connus pour augmenter la vulnérabilité aux TSA* chez l'humain: le genre (prédisposition aux TSA* plus importante pour le sexe masculin), le fardeau génétique (la présence de variants génétiques sur le gène *CNTNAP2**) et l'environnement (l'exposition *in utero* à l'AIM* augmente le risque de TSA). Dans ce contexte, les auteurs comparent l'intensité des anomalies comportementales (communication ultrasonique*, reconnaissance sociale, hyperactivité) de quatre groupes d'animaux qui diffèrent par le nombre de leurs facteurs de vulnérabilité. Les trois facteurs ont des

effets cumulatifs délétères sur le nombre de vocalisations ultra-soniques* émises par le jeune souriceau soumis à la séparation maternelle et sur l'hyperactivité. Les vocalisations sont diminuées et l'hyperactivité est augmentée dans les groupes à deux impacts (mâles ayant subi l'AIM* ou mâles mutés ou femelles mutées ayant subi l'AIM) et trois impacts (mâles mutés ayant subi l'AIM*), par rapport aux groupes contrôle à zéro impact (femelles contrôles) ou à un impact (mâles contrôle ou femelles mutées ou femelles et AIM*). Seul le groupe à trois impacts montre des déficiences dans la reconnaissance sociale à l'âge adulte. Au niveau moléculaire, les groupes à deux et trois impacts présentent des modifications de niveaux d'ARNm de la corticolibérine* (augmenté) et de son récepteur (diminué), traduisant des déficits dans le système régulant la réponse au stress, sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire* et dus à des modifications épigénétiques*.

Commentaire

Cette étude montre clairement que la théorie des impacts multiples a une validité et une robustesse dans le modèle souris. Cela renforce l'importance de considérer les interactions gènes-environnement dans le contexte des troubles du neurodéveloppement*. Il est nécessaire de poursuivre ce type d'étude en utilisant d'autres variants génétiques et d'autres facteurs environnementaux pour pleinement valider cette théorie. L'impact épigénétique sur les gènes liés à la corticolibérine est intéressant. Ces travaux ont été étendus à l'ensemble du génome dans une publication récente (5). D'autre part, d'autres anomalies comportementales devraient être étudiées, tels que des anomalies motrices décrites dans un article récent (6) ou des déficits cognitifs qui pourraient aussi expliquer les déficits de reconnaissance sociale. Enfin, il serait important d'étudier cette théorie à trois impacts sur d'autres phénotypes connus pour être modulés par l'activation de l'immunité maternelle : l'inflammation (6) et les anomalies métaboliques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le modèle de primate non-humain de l'article de Rose et al. (2016) a permis de montrer que l'exposition à l'AIM déclenche une augmentation de la sécrétion de cytokines inflammatoires dans le sang mais aussi par les PBMC* après stimulation. De plus, cette étude a permis d'établir un lien précoce dès l'âge d'un an entre les anomalies immunitaires et les stéréotypies induites par l'exposition à l'AIM *in utero*. L'exploration systématique de la théorie des impacts multiples (Sexe x Gène x Environnement) appliquée aux troubles du neurodéveloppement* dans l'article de Schaafsma et al. (2017), montre un effet cumulatif délétère de ces facteurs sur les anomalies d'interaction sociale et certains marqueurs épigénétiques. Ces publications supportent l'importance de sensibiliser les femmes en âge de procréer à la vaccination pour limiter l'infection pendant la grossesse qui reste un facteur de risque environnemental majeur pour les troubles du neurodéveloppement.

GENERAL CONCLUSION

The nonhuman primate model used in publication of Rose et al. (2016) showed that exposure to MIA triggers an increase in secretion of inflammatory cytokines in the blood but also in PBMCs after stimulation, as compared to controls. In addition, this study established an early link from the age of 1 year between immune abnormalities and stereotypies induced by exposure to AIM in utero. The systematic exploration of the theory of multiple impacts (Sex x Gene x Environment) applied to neurodevelopment disorders in the paper of Schaafsma et al. (2017), shows a deleterious cumulative effect of these factors on the social interaction anomalies and on some epigenetic markers. These publications support the importance of sensitizing women of childbearing age to vaccination to limit infection during pregnancy, which remains a major environmental risk factor for neurodevelopmental disorders.*

Lexique

Acide nucléique polyinosinique:polycytidylique (polyI:C): ARN double brin synthétique composé par l'appariement d'un brin de poly(acide inosinique) et d'un brin de poly(acide cytidylique). Sa structure est similaire à l'ARN bicaténaire viral reconnu par les récepteurs de type Toll 3 présents sur certaines cellules immunitaires et simulant une infection virale.

Activation de l'immunité (AI): Réaction de défense immunitaire après agression d'agents externes (virus, bactéries) et conduisant à l'inflammation*.

Axe hypothalamo-hypophysaire : Ensemble des relations établies entre l'hypothalamus et l'hypophyse régulant par

voie hormonale la réponse au stress, l'appétit et l'équilibre hydrique de l'organisme.

Barrière hématoencéphalique : Barrière membranaire semi-perméable qui sépare le sang périphérique du liquide extracellulaire circulant dans le système nerveux central

Cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC): Cellules du sang périphérique ayant un seul noyau, comprenant les lymphocytes (cellules T, cellules B, cellules Natural Killer) et les monocytes.

CNTNAP22 : Gène codant pour la protéine associée à la contactine de type 2, une molécule d'adhésion cellulaire importante dans le système nerveux. Chez l'homme, des mutations dans ce gène sont associées dans 70% des cas à l'autisme.

Corticolibérine (en anglais Corticotropin-releasing hormon (CRH): Neurohormone produite par l'hypothalamus et régulant notamment la sécrétion d'hormones glucocorticoïdes de réponse au stress.

Cytokines: Substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Inflammation : Ensemble d'événements cellulaires et moléculaires suite à l'AI et caractérisée par une activation des cellules immunitaires et une sécrétion importante de cytokines*.

Lipopolysaccharide (LPS): Composant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif se fixant sur les récepteurs Toll 4 présents sur certaines cellules immunitaires et simulant une infection bactérienne.

Modifications épigénétiques: Modifications de l'ADN en l'absence de mutations de l'ADN induisant des changements dans leur activité qui peuvent être transmis au fil des divisions cellulaires ou des générations.

Stéréotypies: Reproduction involontaire et continue des mêmes mots ou gestes. L'écholalie ou la stéréotypie verbale concerne la répétition de mots ou syllabes.

Translational / Translationalité: Qui a trait au développement d'applications cliniques à partir de découvertes en recherche fondamentale, par exemple sur des modèles animaux.

Troubles du neurodéveloppement : Anomalies du développement du système nerveux ayant lieu pendant la période embryonnaire et jusqu'à la petite enfance conduisant à des altérations structurales et fonctionnelles du cerveau.

Troubles du spectre autistique (TSA): Troubles neurologiques du neurodéveloppement qui affectent les relations sociales et la communication chez l'enfant et se manifestent aussi par des stéréotypies.

Variant génétique: Changement de la séquence d'un gène lié à une mutation génétique

Vocalisations ultra-soniques : Émission de sons dans le domaine des fréquences ultra-soniques utilisés par le souriceau pour communiquer notamment en cas d'éloignement avec la mère.

Revue de la littérature

1 Careaga M, Murai T, Bauman MD Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to

Nonhuman and Human Primates. *Biol Psychiatry* 2017;81(5):391-401.

2 Scola G, Duong A Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2017;27 346:403-408.

3 Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016; 353(6301): 772-7.

4 Meltzer A, Van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42 (1):284-298.

Publications de référence

5 Richetto J. et al. (2017). Genome-wide DNA Methylation Changes in a Mouse Model of Infection-Mediated Neurodevelopmental Disorders. *Biol Psychiatry*, vol.81(3): p. 265-276.

6 Pendyala G, Chou S, Jung Y, Coiro P, Spartz E, Padmashri R, Li M, Dunaevsky A. Maternal Immune Activation Causes Behavioral Impairments and Altered Cerebellar Cytokine and Synaptic Protein Expression. *Neuropsychopharmacology* 2017 *in press*.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.