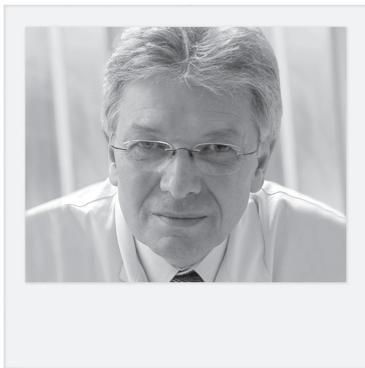


Existe-t-il une prévention nutritionnelle de l'autisme chez la femme enceinte ?

RÉSUMÉ : Parmi les facteurs environnementaux susceptibles de favoriser l'autisme, le rôle des folates (vitamine B9) a été avancé et confirmé par différentes études épidémiologiques qui ont montré la prévalence élevée de troubles du métabolisme et du transport des folates chez les enfants autistes, ainsi que les bénéfices apportés dans certains cas par une supplémentation en acide folique.

À la suite de ces observations, deux études observationnelles récentes, effectuées sur de larges cohortes mère-enfant, ont montré qu'une supplémentation maternelle périconceptionnelle en acide folique permettait de diminuer le risque d'autisme d'environ 40 % chez les enfants.



→ J.-P. GIRARDET

Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques,
Hôpital Armand-Trousseau,
Université Paris 6, PARIS.

Il est actuellement admis que l'autisme est favorisé par l'interaction de facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux. Au cours de ces dernières années, plusieurs études se sont attachées à identifier les facteurs environnementaux, éventuellement modifiables, associés à l'autisme et susceptibles d'en augmenter le risque [1]. En intervenant sur ces facteurs au cours de la grossesse ou de la période préconceptionnelle, il serait en effet envisageable de prévenir ou de diminuer le risque de cette affection.

Parmi les différents facteurs examinés, tels que les toxiques (tabac, alcool ou certains médicaments), ou les polluants (microparticules, pesticides, perturbateurs endocriniens), ce sont les facteurs nutritionnels et plus particulièrement les apports et le statut maternels en folates pour lesquels on dispose d'éléments de preuve concordants [1-4].

Folates et autisme

Les folates (vitamine B9), en lien avec la vitamine B12, ont un rôle clé dans les échanges de groupements monocarbonés, nécessaires à la synthèse de méthionine et à celle des acides nucléiques indispensables à la synthèse et à la réplication de l'ADN. Ils jouent également un rôle essentiel dans la méthylation de l'ADN et donc à la régulation épigénétique de son expression [2].

Des carences maternelles d'apport en folates, mais surtout une dysfonction de la voie métabolique folate-méthionine, due notamment à des polymorphismes de l'enzyme critique de la régulation de cette voie métabolique, la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR), ont été observées au cours de différentes affections neurologiques au premier rang desquelles

LE DOSSIER

Autisme

des défauts de fermeture du tube neural (DFTN). Plus récemment, un mécanisme auto-immun a été évoqué chez des mères ayant eu un enfant avec DFTN, et qui étaient porteuses d'anticorps antirécepteurs de l'acide folique [5]. Un point essentiel a été la démonstration de l'efficacité préventive d'une supplémentation maternelle en acide folique, sous réserve que celle-ci soit précoce, au cours de la période initiale du développement du système nerveux central (SNC), c'est-à-dire au cours des 28 premiers jours suivant la fécondation.

C'est la raison pour laquelle certains pays, tels que les États-Unis et le Canada, ont institué un enrichissement systématique des farines en folates, tandis que d'autres dont la France préconisent une supplémentation en acide folique au cours de la période périconceptionnelle [5].

Sachant par ailleurs que des modifications épigénétiques de la méthylation de l'ADN et de l'expression des gènes sont susceptibles d'intervenir sur le développement cérébral, les fonctions cognitives et comportementales, plusieurs études ont recherché s'il existait une association entre les anomalies du métabolisme des folates et l'autisme [6, 7].

En 2010, une revue systématique de 18 études rapportant les données métaboliques, génétiques ou interventionnelles observées chez des enfants autistes a permis de suspecter l'implication de la voie folate-méthionine sans permettre cependant d'en préciser le rôle en raison de l'hétérogénéité des critères biologiques et des tableaux cliniques [2].

En raison du rôle clé de l'enzyme MTHFR dans le métabolisme des folates, une méta-analyse des travaux ayant recherché une association entre l'autisme et les polymorphismes

génétiques de MTHFR a inclus 8 études cas-contrôle réunissant 1672 patients autistes et 6 760 contrôles. Cette méta-analyse a révélé une association significative entre le polymorphisme 677C>T de MTHFR et le risque d'autisme (*odds ratio* [OR] = 1,42 [IC: 1,09-1,85]), ce qui suggère qu'un nombre élevé d'enfants autistes ont une altération du métabolisme des folates et de leur fonction. De plus, les auteurs soulignent que cette association n'était significative que dans les études provenant de pays ne pratiquant pas d'enrichissement systématique des aliments en folates ce qui, dans l'optique d'une possible prévention, témoigne de l'impact du niveau d'apport en acide folique sur l'expression clinique de cette affection [6].

Le syndrome de déficience cérébrale en folates est un trouble du développement du SNC dû à des autoanticorps antirécepteurs des folates qui interfèrent avec le transport des folates à travers la barrière méningée, et se traduit par des taux bas de folates dans le liquide céphalorachidien contrastant avec des taux plasmatiques normaux.

Ce syndrome provoque des anomalies neurologiques diverses, mais des troubles isolés du spectre autistique ont également été décrits [8]. Une récente étude nord-américaine, réalisée chez 93 enfants autistes âgés de 3 à 17 ans, a retrouvé la présence d'autoanticorps antirécepteurs des folates chez 70 d'entre eux. 44 des enfants porteurs d'anticorps ont été traités par 2 mg/kg/j d'acide folinique (forme réduite de l'acide folique) pendant 4 mois, avec pour 1/3 d'entre eux une amélioration de la communication verbale, de l'attention et des stéréotypes.

Ce trouble du transport des folates apparaît donc fréquent dans cette étude et, de plus, accessible dans certains cas à des mesures préventives ou un traitement [7].

La supplémentation maternelle en acide folique peut-elle réduire le risque d'autisme ?

Malgré leurs imperfections méthodologiques, les études ci-dessus témoignent que certains cas d'autisme peuvent être améliorés, voire prévenus, par une supplémentation en acide folique. Dans la mesure où l'on considère que l'autisme est un trouble du développement cérébral et tient son origine au cours du tout début de la grossesse, on peut s'interroger sur la possibilité d'une prévention par une supplémentation avant la conception et pendant les premières semaines de la grossesse, comme c'est le cas pour la prévention des DFTN.

>>> Une étude cas-contrôle américaine [3] a évalué les apports périconceptionnels en acide folique chez les mères de 429 enfants autistes et de 278 enfants ayant un développement normal. Un apport quotidien moyen de plus de 600 µg d'acide folique au cours du premier mois de la grossesse était significativement associé à une diminution du risque d'autisme (OR = 0,62 [IC: 0,42-0,92]), par comparaison avec des apports inférieurs à 600 µg/jour. Il existait une association significative entre la diminution du risque d'autisme et l'augmentation des apports en acide folique. Cette association était plus étroite lorsque les mères et/ou les enfants étaient porteurs du variant génétique 677C>T de MTHFR.

>>> Une étude épidémiologique norvégienne [4] a suivi une cohorte de plus de 85 000 enfants pendant 3 à 10 ans afin d'évaluer les effets d'une supplémentation maternelle en acide folique, débutée 4 semaines avant et poursuivie pendant 8 semaines après la conception. Au terme du suivi, des troubles autistiques ont été diagnostiqués chez 114 enfants. Ces troubles étaient présents chez 0,10 % des enfants dont

les mères avaient été supplémentées et chez 0,31 % des enfants dont les mères n'avaient pas pris de suppléments. Après ajustement, l'OR pour le risque d'autisme chez les enfants de mère supplémentées était de 0,61 (IC 95 % : 0,41-0,90).

Ces deux études dont les résultats sont très concordants plaident donc en faveur d'une supplémentation systématique en acide folique dès la période préconceptionnelle, à poursuivre pendant les premières semaines de la grossesse, conformément aux recommandations déjà en vigueur dans le cadre de la prévention des DFTN (**tableau 1**) et qui ont fait la preuve de leur efficacité lorsqu'elles sont appliquées [5].

La prescription d'un supplément médicamenteux d'acide folique doit être systématique

- elle doit être commencée 8 semaines avant la conception en cas de grossesse programmée,
- ou dès l'arrêt de la contraception,
- ou dès la connaissance de la grossesse,
- et poursuivie pendant les 8 premières semaines de la grossesse,
- à la dose de 400 µg/j (5 mg en cas d'antécédent de DFTN).

TABLEAU 1 : Recommandations françaises concernant la supplémentation en acide folique en cas de grossesse ou de désir de grossesse [5].

Ces études observationnelles demanderaient à être confirmées par des essais contrôlés prospectifs qui sont cependant irréalisables pour des raisons d'éthique.

Par ailleurs, certains auteurs ont mis en garde sur les conséquences que pourraient entraîner des supplémentations excessives en acide folique sur l'épigénome et/ou le phénotype des fœtus. Ils recommandent donc de respecter scrupuleusement les doses de suppléments actuellement recommandées et d'éviter les prises multiples de vitamines ou de compléments [9]

Conclusion

Les troubles du métabolisme de l'acide folique sont fréquents chez les enfants autistes et augmentent le risque de cette affection. Les données disponibles montrent qu'une supplémentation maternelle en acide folique avant et au cours des semaines qui suivent la conception diminuent le risque d'autisme d'environ 40 %.

Elles constituent un argument supplémentaire pour appliquer plus strictement les recommandations actuelles de supplémentation déjà préconisées pour la prévention des DFTN.

Bibliographie

1. LYALL K *et al.* Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Int J Epidemiol*, 2014;43:443-464.
2. MAIN PAE *et al.* Folate and methionine metabolism and autism: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2010;91:1598-1620.
3. SCHMIDT RJ *et al.* Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case control study. *Am J Clin Nutr*, 2012;96:80-89.
4. SUREN P *et al.* Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 2013;309: 570-577.
5. VIDAILHET M *et al.* Prévention par l'acide folique des défauts de fermeture du tube neural : la question n'est toujours pas réglée. *Arch Pédiatr*, 2008;15:1223-1231.
6. PU D *et al.* Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res*, 2013;6:384-392.
7. FRYE RE *et al.* Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 2013;18:369-381.
8. RAMAEKERS VT *et al.* Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low functioning autism with neurological deficits. *Neuropediatrics*, 2007;38:276-281.
9. O'NEILL RJ *et al.* Maternal methyl supplemented diets and effects on offspring health. *Front Gen*, 2014;5:289. doi:10.3389/fgene.2014.00289

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.