



Autisme

La part de **gènes**

LE CHAMP DE L'AUTISME

Typiquement, dans l'autisme se trouvent associés des troubles de la communication sociale, des troubles du langage et des comportements répétitifs, stéréotypés, avec des intérêts restreints. Il existe également des formes atténuées, comme le syndrome d'Asperger, avec un développement normal de l'intelligence et du langage, voire même un vocabulaire supérieur à la moyenne, mais où l'on retrouve néanmoins des problèmes d'interaction sociale et de communication.

Un enfant sur 1 000 dans la population est atteint d'autisme typique, avec un risque plus élevé pour les garçons. Un enfant sur 200 présente des "troubles du spectre autistique", apparaissant avant l'âge de trois ans, allant de l'autisme à des perturbations du langage et de la communication. En fait, ce chiffre vient de l'élargissement depuis une quinzaine d'années du spectre de l'autisme au syndrome d'Asperger, forme atténuée, aux formes atypiques et aux troubles envahissants du développement non spécifiques. Dans tous les cas, **les éléments de diagnostic ne peuvent être appréciés que par des médecins.**

Avant 2003, les scientifiques connaissaient des syndromes génétiques associés à l'autisme. Par exemple, le syndrome de l'X fragile - le chromosome X - dans lequel le gène incriminé avait été identifié. Ces patients, des garçons, présentent plus de risques d'être atteints d'autisme que la population générale. D'autres maladies, la sclérose tubéreuse de Bourneville ou la neurofibromatose, affections dermatologiques d'origine génétique, sont souvent associées à un autisme. Les gènes responsables sont spécifiques de ces pathologies mais pas particulièrement de l'autisme isolé, que l'on appelle "autisme idiopathique". Dans la grande majorité des cas, les circonstances à l'origine de l'autisme demeurent inconnues. Plusieurs recherches effectuées à l'Institut Pasteur suggèrent néanmoins des susceptibilités génétiques.

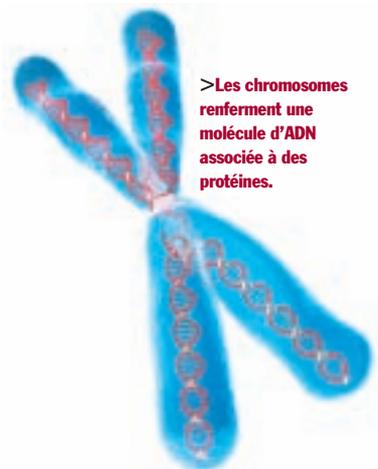


Une protéine tronquée

En 2003, c'est à l'Institut Pasteur qu'est mise en évidence pour la première fois une composante génétique dans l'autisme idiopathique.

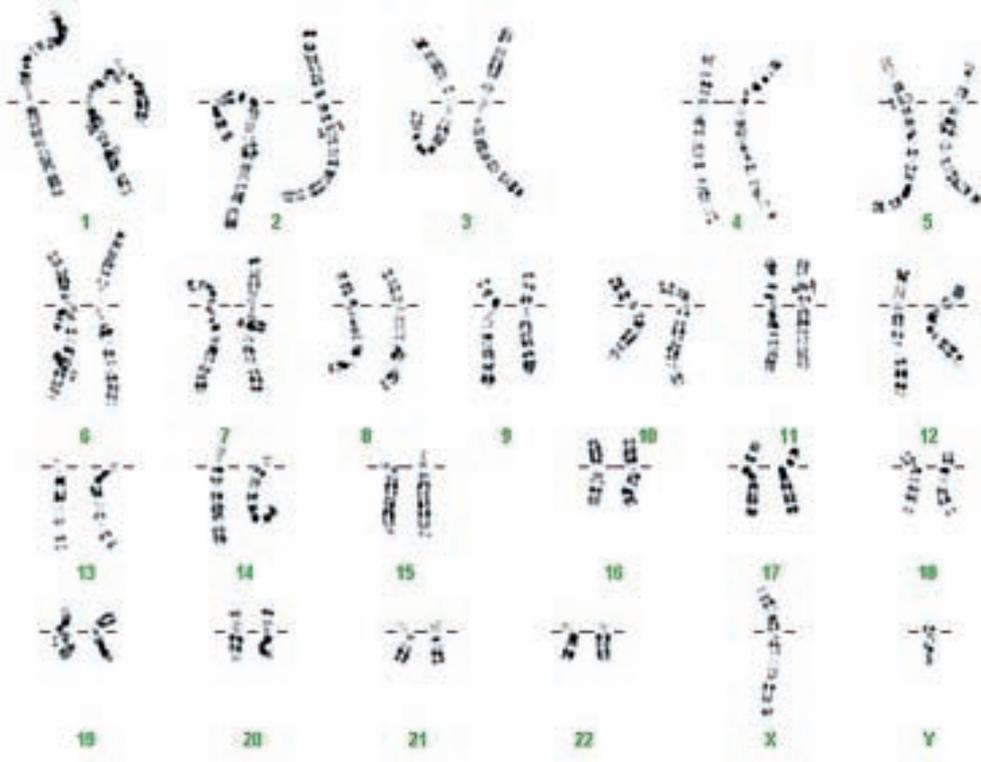
Thomas Bourgeron, professeur à l'université Paris VII dirige le groupe Génétique humaine et fonctions cognitives (CNRS URA 2182). Il évoque cette première découverte. « Chacune des deux familles étudiées comprenait un garçon avec autisme typique et son frère avec un syndrome d'Asperger. Dans ces deux familles, nous avons trouvé des mutations de gènes situés sur le chromosome X et appelés NLGN3

et NLGN4. Ces gènes codent des protéines, les neuroligines, qui jouent un rôle important dans la formation des synapses, les zones de communication entre les neurones. Il s'agit de protéines membranaires situées au niveau post-synaptique des synapses. La mutation affectant le gène NLGN4 est une mutation "stop", située au milieu de la partie codante du gène, elle tronque la traduction de l'ARN messager du gène sous forme d'une protéine beaucoup plus courte que la protéine normale. Cette protéine de la membrane devient incapable de gagner sa localisation. »



>Les chromosomes renferment une molécule d'ADN associée à des protéines.

>Caryotype masculin : la 23^e paire de chromosomes, les chromosomes sexuels, sont ici XY.



Les chromosomes servent de support à l'information génétique.

Ils ne sont visibles qu'au moment des divisions cellulaires, période pendant laquelle l'ADN est "condensé" et il n'y a pas de transcription génétique.

Les 46 chromosomes humains vont par paire, en parallèle avec leur homologue : 22 paires dites "autosomes" et une dernière paire, "gonosomes", correspondant aux deux chromosomes sexuels. Les chromosomes humains sont numérotés de 1 à 22, du plus long au plus court, et les deux chromosomes sexuels sont nommés X et Y.

La paire de chromosomes sexuels est XX pour la femme et XY pour l'homme.

La mitose est la division cellulaire d'une "cellule mère" en deux "cellules filles". A l'issue de la mitose, chaque cellule fille contient 46 chromosomes.

La méiose est la division dite "sexuée" ; elle se déroule pendant l'élaboration des gamètes, c'est-à-dire les cellules reproductrices, spermatozoïdes pour l'homme et ovocytes pour la femme. La mitose transmet la totalité des chromosomes aux cellules filles, tandis que la méiose ne transmet que la moitié du patrimoine génétique aux cellules filles, et permet l'augmentation de la diversité du patrimoine génétique par le phénomène de recombinaison génétique.

Après la mitose, chaque cellule issue de la division contient les 46 chromosomes. A l'issue de la méiose, les spermatozoïdes, pour l'homme, et les ovocytes, pour la femme, n'en contiennent que 23.

C'est la clef du brassage génétique lors de la fécondation.

“ Les mutations des gènes NLGN3 et NLGN4 ont été repérées dans deux familles. ”



>Thomas Bourgeron

Quant à la mutation affectant le gène *NLGN3*, elle conduit au changement de la traduction d'un acide aminé : l'arginine est remplacée par la cystéine (lire page 11), d'où une détérioration de la protéine *NLGN3*.

Lorsque les gènes *NLGN3* et *NLGN4* sont surexprimés dans un neurone, les protéines qu'ils codent augmentent les contacts entre neurones. Même lorsqu'on fait se surexprimer ces gènes dans des cellules de rein, par exemple, et qu'on les cultive en laboratoire avec des neurones, des synapses vont se développer entre les cellules non-neuronales (les cellules de rein) et les cellules neuronales.

Toutefois, ces mutations n'ont été retrouvées que dans deux familles sur 150 testées à l'époque. D'autres gènes sont donc probablement impliqués dans l'autisme idiopathique.

« La mutation du gène *NLGN4* semblait être une piste particulièrement importante, indique Thomas Bourgeron. D'abord parce que cette mutation "stop" avait un effet drastique. Ensuite, parce que la mère, qui porte cette mutation, l'a reçue du chromosome X de son père. Il avait eu trois filles mais une seule porte cette mutation, sur l'un de ses deux chromosomes X. La mutation s'est probablement produite pendant la spermatogenèse, qui

renouvelle les spermatozoïdes. Jusqu'à présent, même si des mères peuvent porter les mutations incriminées, on n'a observé que des garçons atteints d'autisme idiopathique avec cette mutation. »

D'autres groupes de chercheurs se sont intéressés aux résultats obtenus à l'Institut Pasteur. L'un d'entre eux, étudiant sur plusieurs générations une famille dans laquelle on retrouvait des autistes, a identifié 13 personnes atteintes, à chaque fois des garçons. 10 avec retard mental léger, 2 avec autisme et 1 avec trouble envahissant du développement. Tous étaient porteurs de la mutation stop *NLGN4*. Un argument pour avancer que la mutation d'origine 4 était à l'origine d'un trouble, cognitif ou socio-cognitif. Certains garçons ne présentaient qu'un retard mental léger, isolé, sans autisme.

Les travaux poursuivis dans le monde n'ont pas permis de retrouver ces mutations. Elles sont donc rares. Et conduisent-elles inéluctablement à l'autisme ? Ce n'est pas évident pour les scientifiques. « On pourrait le croire, mais on connaît maintenant un cas publié d'une personne qui a perdu un gène *NLGN4* mais qui ne souffre pas d'importants troubles cognitifs », fait observer Thomas Bourgeron.

La recherche d'autres gènes s'est poursuivie à l'Institut Pasteur. ●●●



Un échafaudage bancal

En 2006, un nouveau cap est franchi. Une mutation est découverte sur un autre gène, appelé *SHANK3*, un partenaire des neuroligines. *SHANK3* est une protéine d'échafaudage, située sous la synapse. Elle s'accroche à la neuroligine et sert littéralement de support aux protéines membranaires.

Le gène qui code cette protéine est situé sur le chromosome 22.

Il existe d'autres partenaires des neuroligines, alors, pourquoi avoir testé celui-ci ? Parce que beaucoup d'enfants ayant perdu la région du chromosome 22 où est situé *SHANK3* - plus de 100 dans la littérature scientifique - souffrent d'importants troubles tels qu'une absence de langage, un retard mental et, dans certains cas, un autisme. Tout le monde soupçonnait donc que la perte du gène *SHANK3* était importante.

Dans l'équipe de Thomas Bourgeron, c'est Christelle Durand (lire le "Portrait", page 32), lors de la préparation de sa thèse, qui a mis en évidence le dysfonctionnement génétique. La mutation qu'elle a découverte montre l'implication du gène *SHANK3* dans l'autisme. Chez deux enfants avec autisme sévère, il y a insertion d'une guanine supplémentaire (G) dans la partie codante. Cela donne un décalage de lecture lors de la traduction qui aboutit à une cassure de la protéine d'échafaudage. Ces deux enfants portent la mutation.



La mère, saine, porte sans doute la mutation dans les cellules germinales (ovocytes) et transmet la mutation à ses enfants ; elle ne la porte ni dans les cellules sanguines ni dans les cellules buccales. Autre observation importante dans ce travail : ces enfants ont perdu une seule copie du gène et présentent cependant des troubles sévères du langage. « *La finesse de ce dosage est également mise en évidence dans une autre étude de ce travail*, explique Thomas Bourgeron. *Il s'agit d'une famille dont le fils présente un syndrome d'Asperger avec un langage développé et très précoce alors que sa*

sœur présente un autisme et une absence de langage. Le garçon possède trois copies du gène et sa sœur une seule. »

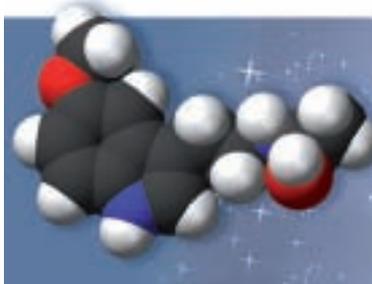
Outre les neuroligines et *SHANK3*, une publication très récente de l'*Autism Genome Project*, un grand consortium international qui regroupe de nombreux chercheurs, a fait état d'une mutation trouvée dans les neurones, autres gènes partenaires des neuroligines.

Les scientifiques continuent de traquer des gènes dont des mutations seraient elles aussi liées à l'autisme idiopathique.

Déficit en mélatonine : la cause génétique en lumière

Deux groupes dans le monde avaient mis en évidence des taux bas de mélatonine dans le sang des enfants autistes. Jusqu'à deux fois moins que la moyenne chez 60 % de ces enfants, selon une étude publiée en 2005. L'équipe de Thomas Bourgeron explorait une région des chromosomes X et Y, plus particulièrement celle où est localisé le gène codant l'enzyme qui permet la synthèse de la mélatonine, le gène *ASMT*. Cette étude a abouti en 2007 à la découverte d'une mutation du gène étudié qui s'accompagnait d'un taux très bas de mélatonine chez les patients autistes.

Il semble que le déficit en mélatonine, déjà observé, mais plus faiblement, chez les parents, est dû à une déficience de l'enzyme codée par le gène étudié. Le déficit se situe en amont. Si un taux bas de mélatonine n'est pas obligatoirement associé à l'autisme, il est important de rechercher quel va être le rôle de ce déficit en mélatonine. A-t-il des répercussions sur le



La mélatonine est une neuro-hormone sécrétée principalement dans la glande pinéale, une petite glande conique attachée à la partie postérieure du troisième ventricule dans le cerveau. Elle est exprimée très fortement la nuit et très faiblement le jour. La lumière inhiberait la production de mélatonine. En fait, le mécanisme d'action de la mélatonine est peu connu si ce n'est qu'elle indiquerait probablement à l'organisme s'il fait nuit ou jour. Les scientifiques n'ont pas encore d'informations sur les conséquences de pertes de mélatonine.

sommeil ou directement sur la modulation des réseaux neuronaux via cette hormone, voire sur les deux ? « *C'est un sujet passionnant car beaucoup d'articles scientifiques ont porté sur le sommeil dans l'autisme, s'enthousiasme Thomas Bourgeron. Nous voulons avancer dans la connaissance de la composante génétique de cet aspect.* »

L'autisme recèle encore beaucoup de mystères pour la recherche. Il est probable que plusieurs gènes sont impliqués et qu'en outre les gènes responsables varient d'une famille à l'autre. Pour les scientifiques qui consacrent leurs efforts à avancer dans la connaissance de l'autisme, **la participation des familles est fondamentale.** n

Collaborations

Le groupe dirigé par Thomas Bourgeron à l'Institut Pasteur a collaboré avec l'Inserm, les services de psychiatrie parisiens du Pr. Marion Leboyer (CHU de Créteil), du Pr. Marie-Christine Mouren-Siméoni (hôpital Robert Debré, AP-HP) et du Pr. Christopher Gillberg (département de psychiatrie de l'université de Göteborg, en Suède).

Soutiens

Ces travaux ont bénéficié de soutiens financiers extérieurs de la Délégation à la Recherche clinique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, de la Fondation France Télécom pour la recherche sur l'autisme, de la Fondation de France, de la Fondation pour la Recherche médicale, du 6^{ème} programme-cadre de la recherche européenne, de la Fondation biomédicale de la Mairie de Paris, la Fondation NRJ, du *Cure Autism Now* et du *Swedish Science Council*.

UN ARGUMENT STATISTIQUE, PAS UNE PREUVE

La récurrence de syndromes autistiques chez les familles est d'environ 5 %. Soit 50 fois plus de risque d'avoir un deuxième enfant autiste que pour la population générale d'en avoir un. D'autres études de génétique formelle portent sur les jumeaux. Quand on compare des jumeaux :

- les **jumeaux monozygotes** (issus du même œuf et qui ont donc le même génome) se ressemblent énormément pour les traits autistiques (60 à 90 %) ;
- pour les **jumeaux dizygotes** (issus d'œufs différents, avec un génome différent), il n'y a pratiquement pas de ressemblance (0 à 5 %).

C'est un argument mais pas une preuve formelle de la part unique des gènes dans l'autisme.