

Autisme, la piste génétique se confirme

Thomas BOURGERON*, Marion LEBOYER** et
Richard DELORME***

RÉSUMÉ

Coup sur coup, plusieurs études ont identifié des mutations génétiques en cause dans l'autisme. Les gènes impliqués jouent un rôle dans le fonctionnement des synapses. En accordant sa part à l'inné, cette découverte lève un pan du voile qui entoure ce syndrome très complexe.

MOTS CLÉS : AUTISME, GÈNES, SYNAPSES

ABSTRACT

Autism, the genetic track confirmed

Several studies have simultaneously identified genetic mutations related to autism. The genes involved play a role in the synapses functioning. Besides asserting the role of innate factors, this discovery rises a part of the curtain enveloping this complex syndrome.

KEY-WORDS: AUTISM, GENE, SYNAPSES

Au début de l'année 2008, notre équipe a décrit une souris génétiquement modifiée présentant un comportement de type autistique (1). En mutant un seul gène impliqué dans l'autisme chez l'homme, nous sommes donc parvenus à reproduire certains troubles du comportement similaires à ceux du syndrome humain chez la souris. Quelques mois plus tôt, une autre souris du même type avait été générée par l'équipe de Südhof à l'Université du Texas (2). Depuis que le syndrome a été décrit en 1943 par le psychiatre Léo Kanner (3), l'autisme a suscité un débat quant à ses causes, débat que l'on pourrait résumer ainsi : est-ce que l'on naît autiste ou bien le devient-on ?

Mais depuis cette époque, la définition du syndrome a été élargie. On parle désormais des « troubles du spectre autistique » (TSA) qui affectent un enfant sur 200. À côté de l'autisme de Kanner, caractérisé par trois critères, troubles des interactions sociales, de la communication verbale, gestes répétitifs et stéréotypés, les TSA incluent d'autres formes, par exemple le syndrome d'Asperger ou encore le syndrome

* Laboratoire de Génétique Humaine et fonctions cognitives Institut Pasteur, 25-28 Rue du Dr Roux, 7515 Paris Thomasb@pasteur.fr

** INSERM U513, pôle de Psychiatrie du groupe Hospitalier Chenevier Mondor, Fondation de coopération scientifique FondaMental

*** Hôpital Robert Debré

de Rett. Cet élargissement du spectre a permis de montrer, grâce aux découvertes qui se sont succédées depuis 2003, que des facteurs génétiques sont en cause dans certaines formes d'autisme. Si tous les gènes impliqués sont loin d'avoir été découverts, nous comprenons déjà mieux le rôle de certains d'entre eux.

Tout a commencé en 2003. Cette année-là, nous avons identifié pour la première fois des mutations altérant deux gènes du chromosome X chez des frères dont l'un était atteint d'autisme et l'autre du syndrome d'Asperger (4). Ces gènes codent chacun respectivement une protéine, la neurologine 3 et la neurologine 4, qui sont impliquées dans le fonctionnement des synapses (Figure 1).

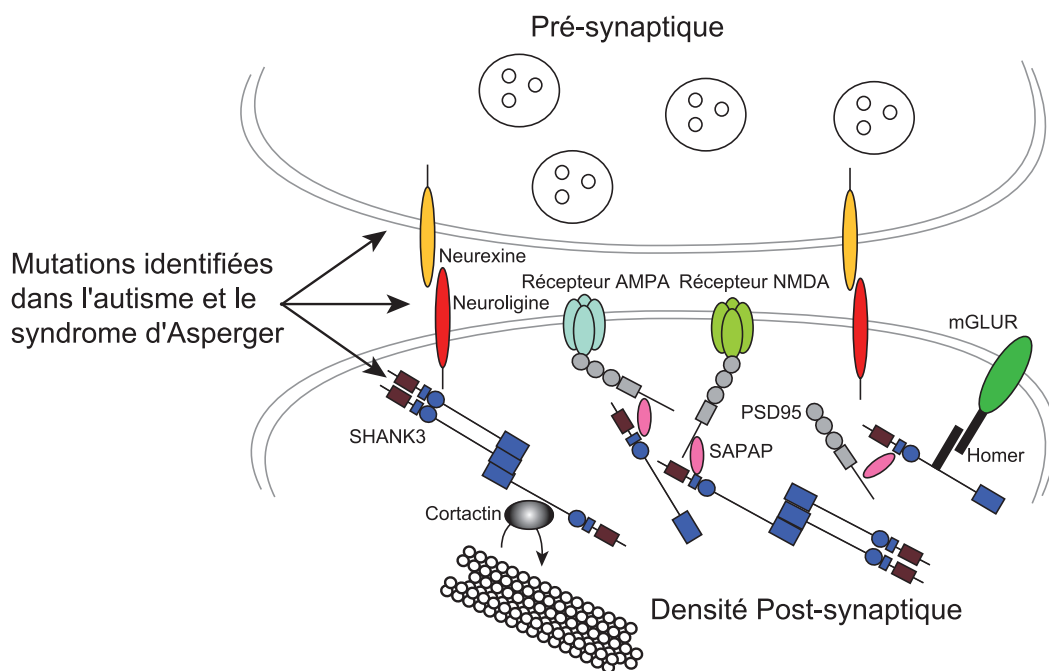


Figure 1.

Schéma d'une synapse et des principales protéines synaptiques associées à l'autisme.

La synapse glutamatergique du système nerveux central est caractérisée par une zone plus dense, appelée « la densité postsynaptique » (PSD : *postsynaptic density*). La PSD correspond à un grand complexe protéique représenté en plusieurs classes : (1) récepteurs et canaux, (2) protéines du cytosquelette, (3) protéines d'échafaudage, (4) protéines d'adhésion cellulaires, (5) protéines G, (6) kinases et phosphatases.

Cette découverte nous a lancé sur la piste de la « voie synaptique » (5). De quoi s'agit-il ?

Rappelons que les synapses sont des jonctions entre les neurones, essentielles à la perception sensorielle, la coordination des mouvements, l'apprentissage et la mémoire. Les synapses sont les contacts entre les neurones et permettent le transfert d'information d'un neurone à l'autre en libérant un neurotransmetteur de la terminaison

présynaptique vers les récepteurs localisés sur la terminaison postsynaptique. Or les neuroligines jouent un rôle clé dans la formation et le fonctionnement des synapses. En effet, ces protéines sont exprimées à la surface des terminaisons postsynaptique et stabilisent les synapses en se liant à des protéines exprimées à la surface des terminaisons pré-synaptique, les neurexines. La synapse, par ailleurs, favorise ou tempère la diffusion de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre. Et un bon fonctionnement du système nerveux dépend de l'équilibre entre les synapses excitatrices et inhibitrices. Les neuroligines jouent aussi un rôle déterminant pour établir cet équilibre.

Depuis notre première étude en 2003, plusieurs mutations de gènes codant des neuroligines ont été identifiées chez d'autres patients (6). Ces altérations sont cependant toujours différentes d'une famille à l'autre. Et elles n'ont été retrouvées que chez très peu de patients. Elles ne permettent donc pas de comprendre l'ensemble des atteintes génétiques associées au syndrome. Mais ces premiers résultats ont ouvert la voie et d'autres gènes de vulnérabilité à l'autisme qui jouent également un rôle dans la voie synaptique, ont été découverts depuis.

Ainsi, en 2007, nous avons identifié SHANK3. Ce gène, localisé sur le chromosome 22, code une protéine dite d'« échafaudage » nécessaire au bon assemblage des protéines qui interviennent dans le contact synaptique entre les neurones. *In vitro*, SHANK3 permet la croissance des épines dendritiques, support des synapses excitatrices, ainsi que la mise en place des récepteurs du glutamate – l'un des principaux neurotransmetteurs, associé à la mémoire et à l'apprentissage.

Dans un groupe de 227 enfants atteints de trouble du spectre autistique, nous avons identifié des altérations différentes de SHANK3 chez cinq enfants.

Dans une première famille, nous avons détecté une perte d'une partie du gène SHANK3, chez un enfant présentant une absence totale de langage et un retard mental modéré. Dans un second cas, une mutation de SHANK3 qui entraîne la formation d'une protéine altérée a été identifiée chez deux frères atteints d'autisme présentant également chacun un retard mental et de langage. Dans une troisième famille, une perte d'une copie du gène SHANK3 a été identifiée chez une fille présentant un retard mental et de langage, et une duplication de la même région a été observée chez son frère qui présente un syndrome d'Asperger. Ces résultats ont été répliqués récemment par des équipes canadiennes et américaines. Ils confortent la « voie synaptique » dans la vulnérabilité à l'autisme et témoignent du rôle majeur du nombre de copies du gène SHANK3 dans le développement du langage et de la communication sociale.

Toujours en 2007, le consortium *Autism Genome Project* qui réunit une cinquantaine d'équipes aux États-Unis et en Europe, a identifié un quatrième gène associé à l'autisme, en étudiant 1 168 familles dont au moins deux enfants étaient atteints (7). Une suppression d'une copie de ce gène a été trouvée chez deux sœurs. Or ce gène joue lui aussi un rôle

dans la voie synaptique, car il code la Neurexine1, une protéine qui se lie avec les neuroligines sur la face présynaptique des neurones. Enfin, en 2008, un autre gène, *Contactin associated protein 2* (CNTNAP2) codant une protéine qui partage des similitudes structurelles avec les neurexines a été mis en cause dans l'autisme par plusieurs études génétiques.

Les altérations des gènes synaptiques identifiés jusqu'à présent – neuroligines, neurexines et *SHANK3* – n'expliquent qu'un petit nombre de cas d'autisme, 3 % environ. Mais dans certains cas, l'altération d'un seul de ces gènes a suffi pour engendrer le syndrome. Cela confirme l'intérêt de la voie synaptique, tout en indiquant que de nombreux autres gènes restent à découvrir.

Notre équipe s'est intéressée à une hormone qui joue un rôle essentiel dans la régulation des rythmes biologiques, la mélatonine. Car plusieurs études indépendantes avaient trouvé des taux bas de mélatonine chez des patients atteints d'autisme. Et en 2008, nous avons identifié des mutations du gène *ASMT* qui code une enzyme de synthèse de la mélatonine (8). Les analyses biochimiques ont indiqué une diminution très significative de l'activité de l'enzyme *ASMT* et de la mélatonine sanguine chez des patients atteints d'autisme comparés aux témoins. De plus, dans plusieurs cas, le déficit en mélatonine était déjà détectable chez les parents, ce qui indique qu'il s'agirait plutôt d'un facteur de risque que d'une conséquence du syndrome. Plus récemment enfin, dans une étude portant sur 250 patients atteints d'autisme, une duplication de plusieurs exons (parties transcrites des qui codent les protéines) de ce gène a été retrouvée chez 6 % d'entre eux mais chez seulement 1,6 % des 280 sujets témoins (9).

L'identification de ce déficit en mélatonine est un nouveau pas en avant. Il pourrait expliquer en partie l'origine des troubles du sommeil dont souffrent près de 60 % des personnes atteintes d'autisme. D'ailleurs, plusieurs études récentes montrent que la prise orale de mélatonine réduit les troubles du sommeil chez les personnes atteintes d'autisme.

Enfin, où en est-on aujourd'hui ? Les résultats obtenus sur les neuroligines, les neurexines et *SHANK3* suggèrent fortement qu'une anomalie de la formation et de la maturation des synapses joue un rôle dans les causes de l'autisme. Par ailleurs, l'identification d'un déficit de mélatonine comme facteur de risque permet de mieux aborder la prise en charge des troubles du sommeil chez les patients. Mais, loin de réduire l'autisme à un seul gène, ni même à la seule cause génétique, tous ces résultats indiquent au contraire que le syndrome présente des origines multiples. La collaboration entre généticiens, neurobiologistes et psychiatres est donc plus que jamais nécessaire pour continuer à percer le mystère de ses origines.

Des souris atteintes d'autisme ? Privée d'une protéine, la neuroligine 4 (*Ngl4*), la souris mutée va bien. Elle s'est développée normalement, se déplace sans problème, n'a pas de problème sensoriel, ni de

mémoire ou d'apprentissage. Pourtant elle n'a pas le même comportement qu'une souris sauvage quand on la place dans une cage composée de trois compartiments où elle peut aller et venir librement, mais dont l'un des compartiments séquestre une autre souris. La souris sauvage fait 27 % de visites en plus au compartiment où se trouve sa congénère et elle y passe 62 % plus de temps que dans les deux autres compartiments. Au contraire, la souris mutée se déplace indifféremment vers les trois compartiments, elle passe le même temps dans chacun d'eux qu'il soit vide ou occupé, comme si sa congénère sauvage n'existait pas.

Un deuxième test confirme une autre forme d'indifférence sociale. Habituellement, quand une souris mâle rencontre une souris femelle en chaleur, elle émet un certain type d'ultrasons. Les souris mâles privées de *Ngn4* produisent en fait deux fois moins d'ultrasons que les souris sauvages. Pourquoi ? Peut-être répondent-elles moins au stimulus émis par la souris femelle, ou alors sont-elles inhibées dans leur propension à communiquer.

Nous avons généré ces souris privées de *Ngn4* début 2008 à l'Institut Pasteur. Quelques mois plus tôt, l'équipe de Südhof avait généré des souris sans *Ngn3* à l'Université du Texas. En fait, les souris sans *Ngn3* présentent peu ou prou les mêmes troubles du comportement social que celles sans *Ngn4*. En revanche, elles possèdent une meilleure capacité d'orientation spatiale que les souris sauvages. Un peu comme certains autistes sont doués de talents particuliers. Quoi qu'il en soit, ces deux expériences se rejoignent : les souris porteuses de mutations des neuroligines pourront servir de modèle pour étudier les troubles du spectre autistique.

Remerciements

Nous tenons à remercier très vivement Stéphane Jamain et Christelle Durand, les deux étudiants en thèse qui ont été déterminants pour l'identification et la caractérisations des gènes associés à l'autisme.

Pour en savoir plus

Créée en 2008 par le Ministère de la Recherche, la fondation Fondation-Mental a pour objectif d'améliorer le diagnostic et le dépistage grâce à la mise en place de centres experts, de développer la recherche clinique et fondamentale et d'améliorer la formation et la communication sur les troubles du spectre autistique (<http://www.fondation-fondamental.org>).

RÉFÉRENCES

Jamain, et al. (2008), *PNAS*, 105, 1710.

Tabuchi, et al. (2007), *Science*, 318, 71.

Kanner, (1943), *Nerv Child*, 2.

Jamain, et al. (2003), *Nature Genetics*, 34, 27.

Durand, et al. (2008), *Medecine Science*, 24, 25.

Laumonnier, F. et al. (2004), *Am J Hum Genet*, 74, 552.

(2007) The autism genome project, *Nature Genetics*, 39, 319

Melke, et al. (2008), *Molecular Psychiatry*, 13, 90.

Wasdell, et al. (2008), *J Pineal Res.*, 44, 57.