# Neuropsychologie et neuroimagerie de la mémoire : études dans le vieillissement et dans l'autisme

*Conférence de Francis Eustache* [1],
*résumée par Mélina Dell'Armi* [2] *et René Tuffreau* [3]

## Introduction

PENDANT longtemps, l'étude du vieillissement a été réduite à la mesure du déclin des fonctions cognitives. Cependant cette vision s'avère trop simplificatrice. Il est en effet observé que les fonctions cognitives se modifient de façon variable en fonction de l'âge du sujet. Cette variabilité est à prendre en compte lors de l'évaluation des performances de la mémoire. Par ailleurs, le résultat de cette évaluation de la mémoire épisodique (souvenirs d'évènements dans leur contexte) est influencé par les méthodes de mesure : ainsi le déclin sera plus marqué avec une méthode de « rappel libre » qu'avec celle de « reconnaissance » parmi plusieurs items. Autre exemple, une étude sur le type d'encodage (profond ou superficiel) dans trois groupes d'âge différent montre que :

— l'encodage profond reste meilleur que l'encodage superficiel chez l'ensemble des sujets,
— les sujets d'âge intermédiaire ont une diminution des performances en encodage superficiel mais pas en encodage profond,
— les sujets âgés ont une diminution des performances avec les deux types d'encodage. L'étude des sujets d'âge intermédiaire est donc précieuse.

## Les altérations cérébrales sous-tendant le déclin cognitif

Dans son approche neuropsychologique du vieillissement, Fergus Craik [1] pose l'hypothèse que celui-ci se traduit par une défaillance des stratégies d'encodage et de récupération, du rappel de la source, de l'inhibition et des processus auto-initiés et contrôlés. Le vieillissement correspondrait donc à un déclin du cortex frontal. Les modifications des différentes formes de mémoire au cours du vieillissement en fourniront des indices. Ainsi, les tâches procédurales automatisées, moins exigeantes en effort cognitif, se maintiendront mieux avec l'âge que les tâches impliquant la mémoire prospective (se souvenir qu'il faut se souvenir).

Plusieurs études ont mis en avant l'influence des fonctions exécutives sur le déclin cognitif lié à l'âge. Les tâches de mémoire prospective guidées par le temps (se rappeler de faire quelque chose à un certain moment donné) ou par l'événement (se rappeler de faire quelque chose grâce à un indice ou un événement), sont médiatisées par les fonctions exécutives. Ainsi le vieillissement touche plus les fonctions qui travaillent avec la mémoire que la mémoire elle-même. De nombreux mécanismes impliquant les fonctions exécutives sont mis en jeu dans les effets de l'âge sur cette fonction très complexe qu'est la mémoire. De même, avec les épreuves de Théorie de l'Esprit, une grande partie de l'effet de l'âge sur les fausses croyances est expliqué par le rôle de certaines fonctions intermédiaires.

Enfin, d'autres études viennent confirmer cette hypothèse frontale, notamment celles utilisant l'imagerie cérébrale (IRM) où on retrouve une diminution du volume du cortex préfrontal au cours de l'âge, et donc une diminution de la substance grise dans cette région au cours du vieillissement.

Concernant l'hippocampe, qui joue un rôle essentiel dans la mémoire épisodique, une absence de consensus est notée : certains chercheurs remarquent une diminution de la taille de l'hippocampe avec l'âge [2] et d'autres ne remarquent aucun changement au cours du vieillissement [3].

Une étude réalisée par Kalpouzos et son équipe en 2009 [4], utilisant l'IRM et la TEP, montre cepen-

1. Neuropsychologue, directeur d'Etudes à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes (EPHE), directeur du GIP Cyceron de l'UMR U1077, Inserm-EPHE-Université de Caen-Basse Normandie
2. Doctorante en psychologie, URI Octogone CERPP, Université Toulouse 2 Jean Jaurès
3. Médecin psychiatre libéral, ADAPEI 44, consultant CEAA Niort, membre du Conseil d'Administration de l'**arapi**

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

dant une diminution à la fois structurelle et fonctionnelle au cours du vieillissement, chez des sujets sains n'ayant pas d'altération médicale. Ces chercheurs ont également trouvé que les régions les mieux préservées avec l'âge sont, en terme structurel la tête de l'hippocampe, et en terme fonctionnel le gyrus cingulaire postérieur (structure connue pour son implication dans le réseau de la mémoire - circuit de Papez). En 2010, Lajoie et ses collaborateurs [5] ont étudié l'hippocampe à partir d'images IRM et observé les mêmes résultats que ceux de Kalpouzos : c'est la partie subiculum, postérieure de l'hippocampe qui subit les effets de l'âge, alors que les parties antérieures se maintiennent bien avec l'âge. Sur le plan cognitif, les parties antérieures sont plus impliquées dans les processus d'encodage de la mémoire, alors que les parties postérieures sont elles plutôt impliquées dans la récupération.

Les travaux portant sur l'activité des différentes régions cérébrales corroborent également ces résultats en utilisant une autre méthodologie : on demande à des sujets jeunes soit d'apprendre, soit de rappeler des informations nouvelles, tout en mesurant les différences d'activation quand ils encodent et quand ils récupèrent de l'information. Ainsi, une méta-analyse de 54 études d'imagerie montre que lors de l'encodage, ce sont plutôt les régions antérieures de l'hippocampe qui sont activées alors que pendant la récupération, ce sont plutôt les régions postérieures. En 1994, Tulving et son équipe [6] ont, quant à eux, montré que l'activité de notre cerveau est asymétrique : l'encodage des informations en mémoire épisodique sollicite le cortex préfrontal gauche, et leur récupération mobilise le cortex préfrontal droit).

**Les théories des mécanismes compensatoires**

Plusieurs modèles ont mis en avant les mécanismes compensatoires mis en place par les personnes âgées pour compenser les déficits liés à l'âge, mécanismes qu'elles ont pu développer durant une période de leur vie. Trois modèles sont présentés ici.

Tout d'abord le modèle HAROLD [7] montre que chez les sujets âgés, la récupération épisodique est bilatéralisée, c'est à dire qu'elle fait appel aux deux hémisphères cérébraux, pour compenser le déclin des fonctions cognitives et plus spécifiquement chez les personnes âgés ayant de bonnes performances en récupération épisodique.

Le modèle PASA montre que lorsque la personne vieillit, elle a tendance à « frontaliser » les activations. Des tâches, qui se font de manière automatique en activant les régions postérieures du cerveau chez les sujets jeunes, vont demander une implication frontale beaucoup plus importante chez les sujets âgés. Cela semble contredire les résultats précédents- les régions frontales sont celles qui déclinent en premier - car on observe que ce sont ces régions qui viennent aider les régions postérieures avec l'âge. Mais il s'agit là des parties qui sont les plus activées. D'autres structures sont également activées mais dans une proportion inférieure. Le paradigme de la Tour de Toronto a été utilisé dans une étude de la mémoire procédurale, avec des mesures par TEP réalisées durant les trois phases d'apprentissage de ce test. Les résultats montrent que la phase d'apprentissage est beaucoup plus longue chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes et que, dans les phases critiques, l'activation du cortex préfrontal est plus importante chez les sujets âgés que les sujets jeunes.

Le modèle CRUNCH de Patricia Reuter-Lorenz [8] reprend l'idée que l'activation cérébrale est plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes dans des tâches de mémoire ou d'apprentissage. Ce modèle montre que cette observation est valide jusqu'à un certain niveau de complexité de la tâche. Il faut qu'il y ait un ajustement, une conscience des capacités du sujet, afin que les stratégies se mettant en place soient différentes et permettent ainsi à la personne âgée de faire quasiment aussi bien que le sujet jeune. Cependant, si l'évaluation de ses propres capacités est en décalage avec le degré d'exigence de la tâche, les performances déclinent.

Un autre mécanisme se met également en place chez les personnes âgés : la dé-différenciation. Le terme « différenciation » fait référence à la spécialisation des régions du cerveau pour certaines tâches, au cours du développement. Par exemple, chez les adolescents de 12 ans, les régions cérébrales impliquées dans l'effet de référence à soi et à l'autre sont les mêmes, alors que chez les jeunes de 18 ans une des régions s'autonomise et la région qui sous-tend l'effet de la référence à l'autre devient différente. Au cours du vieillissement, l'activité de certaines régions essentielles à la réalisation de certaines tâches ne se modifie pas ; mais on remarque également un processus de dé-différenciation, au travers duquel l'activité cérébrale revient à des réseaux plus complexes.

Une étude s'est intéressée à des sujets sains d'âge



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

différent (pas tous âgés), ne présentant pas de fixation du marqueur AV45, une substance utilisée en TEP pour détecter des plaques amyloïdes. Plus ces plaques sont présentes chez un sujet, plus il y a un risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs se sont intéressés à la fois au métabolisme cérébral et au volume de substance grise. Une corrélation a été testée entre le nombre d'années d'étude de ces personnes, et le volume de substance grise d'une part et le métabolisme d'autre part. Il a été remarqué que le niveau d'étude est corrélé à la fois au volume et au métabolisme du gyrus cingulaire antérieur, « chef d'orchestre » du lobe frontal, très impliqué dans la gestion de l'attention et du contrôle du comportement. Puis une IRM fonctionnelle dite « au repos » était réalisée. A partir de la région repérée, le gyrus cingulaire antérieur, des corrélations entre les activités de différentes aires cérébrales ont été testées, pour étudier la connectivité de l'ensemble du cerveau. Les résultats montrent que l'activité de cette région est corrélée à celle de plusieurs structures cérébrales : l'hippocampe, le gyrus cingulaire postérieur, et d'autres régions impliquées dans la mémoire. Les résultats indiquent aussi que cette connectivité était également corrélée avec des performances de mémoire épisodique et de fluence verbale (indice de mémoire sémantique). Cela montre que le meilleur fonctionnement cognitif observé chez les personnes âgées ayant un niveau d'étude élevé reposerait , au moins en partie, sur une meilleure connectivité fonctionnelle du gyrus cingulaire antérieur. Cela montre donc le poids du niveau d'éducation sur la façon dont ces personnes vont vieillir et sur les corrélats cérébraux de ce vieillissement.

De plus, il a été observé une variabilité interpersonnelle importante concernant la quantité de lésions cérébrales chez des sujets ayant pourtant des performances cognitives identiques. Suite à ces observations, la notion de réserve cognitive a été mise en avant, c'est-à-dire la quantité de détérioration cérébrale pouvant être supportée avant d'atteindre un seuil critique où les symptômes se manifesteront. Cette réserve cognitive apparaît propre à chaque individu. L'idée est que les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, débuteraient très tôt au niveau cérébral, même si certaines des personnes atteintes développeront les symptômes 30 ou 40 ans plus tard. La réserve cognitive va donc retarder l'expression de la maladie d'Alzheimer débutante et ainsi, à déficit cognitif identique, le degré de sévérité des atteintes cérébrales sera plus ou moins important selon la quantité de réserve cognitive possédée par les sujets. Une réserve cognitive faible sera à l'origine d'une évolution plus rapide du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer [9]. Au contraire, l'expression clinique va apparaître à un stade plus avancé chez les personnes avec une réserve cognitive élevée, stade à partir duquel le déclin cognitif va s'accélérer. Enfin, cette notion de réserve cognitive est valable pour les modèles pathologiques mais également pour les modèles physiologiques.

Des études de neuro-épidémiologie suivant des cohortes de personnes de la population générale nous montrent que l'incidence (nouveaux cas par an) de la maladie d'Alzheimer diminue (jusqu'à 28 % selon une des études). Ces changements d'incidence concernent plus les femmes que les hommes. Pendant longtemps, on a constaté que les femmes étaient plus touchées que les hommes par la maladie d'Alzheimer (en corrigeant l'effet de la pyramide des âges). Une explication possible, rejoignant l'hypothèse de réserve cognitive, est celle liée à la différence du niveau d'éducation : il y a 10 ans, les femmes développant la maladie d'Alzheimer étaient celles n'ayant pas bénéficié d'un niveau d'éducation équivalant à celui des hommes, c'est-à-dire à une époque où les fillettes et jeunes femmes s'occupaient plus des tâches ménagères et agricoles alors que les garçons bénéficiaient de l'instruction à l'école.

## Conclusion

Plusieurs théories ont été abordées expliquant le déclin cognitif au cours du vieillissement : 1) l'hypothèse de l'altération frontale, qui est également une des hypothèses des troubles de la mémoire dans l'autisme (mais cette vision, trop simpliste, n'a pas été abordée dans cet exposé) ; 2) les hypothèses fonctionnelles impliquant l'hippocampe, une des structures les mieux préservées dans le vieillissement, ainsi que le cortex frontal. Cependant, il existe aussi des mécanismes compensatoires, pour lesquels plusieurs modèles explicatifs sont proposés, tels que le modèle HAROLD, le modèle PASA, le modèle CRUCNH (qui intègre aussi les limites de ces mécanismes), ainsi que la notion de réserve cognitive qui met en avant la variabilité interindividuelle dans le fonctionnement cognitif au cours du vieillissement.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Références

[1] Craik, F. I. M. (2002). Levels of processing : past, present. and future ? Memory (Hove, England), 10(5-6), 305–318.

[2] Kennedy, K. M., Erickson, K. I., Rodrigue, K. M., Voss, M. W., Colcombe, S. J., Kramer, A. F., ... Raz, N. (2009). Age-related differences in regional brain volumes : a comparison of optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. Neurobiology of Aging, 30(10), 1657–1676.

[3] Sullivan, E. V., Marsh, L., & Pfefferbaum, A. (2005). Preservation of hippocampal volume throughout adulthood in healthy men and women. Neurobiology of Aging, 26(7), 1093–1098.

[4] Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., ... Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. Neurobiology of Aging, 30(1), 112–124.

[5] Lajoie, Y., Paquet, N., & Lafleur, R. (2010). 175 Attentional demands during a goal directed blind navigation task in young and older adults. Parkinsonism & Related Disorders, 16, Supplement 1, S50–S51.

[6] Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory : positron emission tomography findings. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 91(6), 2016–2020.

[7] Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully : compensatory brain activity in high-performing older adults. NeuroImage, 17(3), 1394–1402.

[8] Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging : reorganizing discoveries about the aging mind. Current Opinion in Neurobiology, 15(2), 245–251.

[9] Hall, C. B., Derby, C., LeValley, A., Katz, M. J., Verghese, J., & Lipton, R. B. (2007). Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. Neurology, 69(17), 1657–1664.

■



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Le genre : un facteur protecteur dans l'expression phénotypique de l'autisme ?

*Conférence de Amaia Hervàs* [1], *résumée par Laetitia Roché* [2]

## Introduction

Les études épidémiologiques sur le trouble du spectre de l'autisme rapportent depuis longtemps et avec constance un sexe-ratio déséquilibré, indice que ce syndrome n'affecterait pas de la même manière les hommes et les femmes. (3 à 4 hommes pour 1 femme ; dans l'autisme de haut niveau, jusqu'à 9-10 hommes pour une femme).

Pourtant deux constats s'imposent : le genre est un facteur qui a été négligé pendant de nombreuses années par la recherche sur l'autisme (dans plusieurs domaines qui lui sont inhérents : génétique, biologie, environnement social...) , en particulier sous l'angle d'un intérêt pour le genre féminin ; les femmes ont été longtemps exclues de nombreuses études (un sexe-ratio 5 garçons pour une fille dans les populations des études cliniques).

## Quelles différences cliniques entre hommes et femmes atteints d'autisme ?

Une récente revue de la littérature [1] a répertorié les études sur le facteur genre dans l'autisme. Tout d'abord, deux limitations aux conclusions de ces études devraient être prise en considération : la plupart de ces travaux n'évaluaient pas le fonctionnement intellectuel des sujets, et beaucoup d'entre eux comportaient peu de participants. Sur ce second point, un recrutement limité pourrait trouver sa cause dans une orientation moins fréquente des filles et des femmes vers les professionnels aptes à poser un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme. Un autre constat général est que cette revue de la littérature compte autant d'articles montrant des différences entre patients de sexe masculin et féminin, que d'articles sans résultat significatif, et aucun domaine n'est épargné par la controverse.

*Interactions sociales et communication :* Les filles auraient de meilleures capacités d'imitation et pratiqueraient davantage de jeux imaginatifs ou ceux-ci seraient de meilleures qualités en comparaison aux garçons. Certains articles rapportent que les femmes atteintes d'autisme auraient plus de difficultés que les hommes à développer des relations amicales ; pour expliquer ce résultat, certains auteurs proposent que les attentes (dans le domaine social) envers les femmes seraient plus élevées qu'envers les hommes. Les relations entre les femmes seraient davantage basées sur la conversation, le dialogue ; or cette compétence est souvent affectée dans l'autisme, au moins dans ses caractéristiques sociales implicites (tour de parole, thème approprié, compréhension du second degré, adaptation du degré de familiarité/formalité...). Les patientes auraient néanmoins un niveau général de compétences langagières meilleur que les sujets masculins, mais leur discours serait plus répétitif et présenterait plus d'écholalie.

*Comportements répétitifs et stéréotypés :* La différence la plus récurrente dans ces études est un nombre de comportements répétitifs moins élevés chez les patientes. Cependant, dans certains domaines leurs comportements répétitifs se manifesteraient plus intensément, et pour un domaine en particulier leurs comportements seraient plus stéréotypés, que chez les individus masculins.

*Atypies sensorielles :* Très peu d'articles se sont intéressés aux particularités liées au genre concernant les anomalies sensorielles ; une étude récente rapporte que celle-ci serait plus fréquente chez les patientes. Ce domaine reste à explorer.

*Comorbidités :* Sur ce point, 80 % des études ne montrent pas de différence significative entre patients féminins et masculins atteints d'autisme. La comorbidité avec le TDAH est particulièrement controversée : beaucoup d'articles rapportent qu'elle serait plus importante chez les filles que les garçons, mais d'autres soutiennent l'inverse.

En général, les comportements agressifs seraient très similaires entre les individus masculins et féminins atteints de TSA. Cependant, les hommes présente-

1. Docteur en psychiatrie, chef de l'Unité de Santé Mentale de l'enfant et l'adolescent de l'Hôpital Universitaire Mútua de Terrassa et directrice de l'Unité Spécialisée dans les Troubles du Développement de l'Hôpital Sant Joan de Déu, à Barcelone
2. Psychologue, Dr en Neurosciences



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

raient plus de comportements délinquants et de comportements d'opposition. Les femmes quant à elles présenteraient des troubles anxieux plus intenses, un plus grand nombre de problématiques dans ce registre et plus de peurs.
*Fonctions cognitives :* Les femmes présenteraient un trouble intellectuel proportionnellement plus fréquemment que les hommes. Concernant plus spécifiquement la population atteinte d'autisme de haut niveau, les patientes auraient un meilleur niveau de flexibilité cognitive et de meilleures capacités visuo-spatiales que les patients. Elles seraient aussi plus performantes dans les tâches qui nécessitent d'orienter l'attention vers les détails.

Une étude de l'équipe d'Hervàs, en collaboration avec des pédiatres et des psychologues scolaires, s'est intéressée aux caractéristiques cliniques de 145 garçons et 50 filles atteints d'autisme. Ces participants ont été recrutés dans une clinique générale (ils avaient été orientés par un centre d'expertise de l'autisme) et ils ont été évalués par un test de QI, l'ADI, la CBCL (*Child Behavior CheckList* – outil d'évaluation globale de la psychopathologie infantile, s'intéressant aux troubles émotionnels et comportementaux et aux compétences sociales) et l'échelle de Conners (évaluation des symptômes liés au TDA/H). La CBCL et l'échelle de Conners ont été utilisés pour détecter la présence de comorbidités. Suite à l'évaluation du QI, les participants ont été divisés en deux sous-groupes, avec retard mental ou de haut niveau. Considérant l'intégralité des participants, les garçons étaient un peu plus âgés que les filles en moyenne. D'autre part, le groupe d'enfants avec un retard mental ayant un effectif plus faible, les conclusions portant sur la comparaison entre les sous-groupes doivent être considérées avec précaution.
Les résultats aux évaluations intellectuelles montrent que 24 % des filles avaient un QI inférieur à 70 points, contre 25 % des garçons. Dans le groupe avec autisme de haut niveau, le QI moyen des garçons étaient de 86 contre 84 points pour les filles.
Les résultats obtenus avec l'ADI indiquent que dans les deux sous-groupes, les garçons étaient plus affectés que les filles dans tous les domaines de l'interaction sociale. Aucune différence entre filles et garçons n'est rapportée concernant la communication verbale ou non verbale pour les enfants avec un retard mental. En revanche, un résultat proche de la significativité indique une altération plus importante de la communication chez les garçons avec un autisme de haut niveau et chez les filles avec un retard mental associé. Concernant les comportements répétitifs, aucune différence significative n'apparaît ; cependant deux tendances peuvent être notées : les garçons en général semblaient plus affectés, et les filles avec un retard mental associé présenteraient davantage de maniérismes moteurs. Les résultats à l'ADI indiquent donc un effet du genre différent suivant le sous-groupe de patients : les garçons étaient globalement plus affectés que les filles dans le sous-groupe avec un autisme de haut niveau, et dans le sous-groupe atteint d'autisme et d'un retard mental associé, les filles présentaient des symptômes plus sévères que les garçons dans le domaine de la communication.
Aucune différence significative en lien avec le genre n'est mise en évidence concernant les comorbidités. Néanmoins, l'observation des résultats à la CBCL aurait pu suggérer que chez les patients avec un autisme de haut niveau les garçons avaient plus de problèmes comportementaux que les filles, et que les enfants avec un retard mental associé présentaient le pattern de résultats inverses. Les résultats au questionnaire de Conners ne montrent pas de différence concernant la fréquence de l'hyperactivité.

Une autre étude, incluant un nombre important de sujets féminins, a recruté ses participants dans la base de données *Simons Simplex Collection* ([2] ; base de données incluant plus de 2000 familles présentant un seul membre atteint d'autisme, pour les recherches génétiques de mutation *de novo*). Les auteurs rapportent que les patientes étaient proportionnellement plus nombreuses à présenter un retard mental associé, étaient plus affectées dans les domaines de l'interaction sociale et de la communication, et présentaient moins de comportements répétitifs mais plus de problèmes comportementaux comparés aux patients masculins.

Concernant des personnes diagnostiquées à l'âge adulte, il est rapporté que les femmes auraient un meilleur fonctionnement social et cognitif global. Cinquante pourcents d'entre elles vivent en couple, comparé à 20 % pour les hommes. Trente pourcents d'entre elles ont des enfants, comparés à 14 % des hommes. Quel facteur faciliterait le développement d'une vie conjugale et familiale ? Ces femmes auraient des fonctions exécutives plus performantes et une meilleure vitesse de traitement. Être capable de planifier, d'organiser sa vie, offre évidemment plus


ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

de chance de développer sa vie personnelle. Concernant les hommes, le facteur protecteur identifié était de meilleures compétences verbales.

**Quelles différences entre les patientes avec autisme et un retard mental associé et celles avec un autisme de haut niveau ?**

*Caractéristiques cliniques des femmes avec un autisme de haut niveau*

La littérature scientifique fournit peu d'information concernant les patientes de haut niveau. Elles présenteraient moins de symptômes et, probablement pour cette raison, très peu d'entre elles seraient orientées vers des professionnels spécialisés pouvant poser un diagnostic d'autisme. Du point de vue clinique, deux types de patientes atteintes d'autisme de haut niveau pourraient être distingués.

Les patientes du premier type présenteraient un syndrome très similaire à celui des individus masculins avec un autisme de haut niveau. Ces patientes auraient moins de comportements d'initiative sociale et répondraient moins aux sollicitations sociales ; elles auraient davantage d'intérêts restreints et de comportements répétitifs ; leur fonctionnement serait habituellement plus rigide.

Chez les patientes du second type, un TSA ne serait en général pas détecté parce qu'elles seraient très sociables et manifesteraient une vraie recherche des interactions sociales ; en fait, elles seraient même « trop sociables », bavardes, avec un comportement très désinhibé. Ces patientes présenteraient des intérêts qui pourraient être qualifiés de « sociales », tels que la musique, la mode... mais leurs intérêts seraient néanmoins répétitifs. Elles présenteraient des comorbidités telles qu'un TDAH, des dysrégulations émotionnelles, un trouble dépressif, un trouble de l'anxiété ou des comportements agressifs. Ces patientes seraient exposées à beaucoup de risques sociaux (nombreux cas de viol, comportements socialement inappropriés), du fait de l'association entre leur comportement très sociable et leur grande naïveté. Le diagnostic de la plupart de ces patientes serait erroné (par exemple : trouble de la personnalité borderline, hypomanie).

*La question du dépistage chez ces femmes*

Une étude a recruté une grande population de jeunes filles et garçons présentant un score d'autisme élevé (évalué par un questionnaire sur les traits autistiques), mais sans diagnostic d'autisme, et a comparé leur score au SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire* – un questionnaire de dépistage portant sur les symptômes émotionnels, les troubles des conduites, les symptômes d'hyperactivité et d'inattention, les relations avec les pairs, et les comportements prosociaux) à ceux d'une population diagnostiquée avec un TSA. Les filles avec des traits autistiques forts mais non diagnostiquées présentaient un score plus faible au SDQ comparées à celles ayant été diagnostiquées. Ce résultat ne s'observe pas pour la population masculine. Les filles seraient plus généralement diagnostiquées avec autisme lorsqu'elles présentent des problèmes comportementaux sévères ou un retard mental, alors que les garçons seraient orientés vers les centres de diagnostic principalement en raison de leurs symptômes autistiques et non en raison d'un retard mental ou des comorbidités. L'orientation médicale pourrait être biaisée.

*Caractéristiques cliniques des femmes avec un autisme et un retard mental associé*

Les filles et femmes avec un retard mental présentent une symptomatologie sévère. Une revue de la littérature [3] s'intéressant à l'association entre l'épilepsie et le genre dans l'autisme fait remarquer que cette pathologie est plus souvent retrouvée d'une part chez les patients (hommes et femmes) avec un retard mental, et d'autre part plus fréquente chez les patientes. Alors que pour l'autisme sans épilepsie associée le sexe-ratio est de 4 garçons pour 1 fille, ce ratio est d'environ 2 garçons pour 1 fille dans la population présentant une comorbidité autisme/épilepsie. D'autre part, les patientes répondraient moins bien au traitement de l'épilepsie, la médication restant sans effet chez deux fois plus de patientes que de patients.

**Les facteurs génétiques**

La participation des facteurs génétiques dans l'étiologie de l'autisme est très importante et 400 à 500 gènes seraient impliqués d'après la littérature actuelle. La technologie génétique a connu une évolution importante depuis trois ans avec les études de séquençage de l'exome (ensemble des portions des gènes exprimées pour synthétiser les protéines, la partie du génome la plus directement liée au phénotype de l'organisme), 10% de l'ADN ayant été explorés à ce jour.

*Etudes des mutations génétiques dans les familles*

Le projet de l'équipe d'Hervàs est de séquencer l'exome complet de patients issus de 400 familles simplex (un seul membre de la famille est atteint d'autisme), en coordination avec l'équipe de Jona-

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

than Sebat à San Diego. L'analyse des résultats a débuté. Avec un premier test, il est possible de détecter 25 % des anomalies chez toutes les personnes pour lesquelles un examen médical ou génétique doit être réalisé au moment du diagnostic. Pour certains groupes de patients, le test génétique est tout particulièrement important.

Dans une autre étude [4], l'équipe d'Hervàs a séquencé l'exome d'un groupe de patients issus de familles multiplex (au moins deux membres sont atteints). Un premier résultat général montre qu'un plus grand nombre de variations génétiques était clairement associé à un QI plus faible. D'autre part, les sujets féminins présentaient 3 à 4 fois plus de mutations génétiques que les sujets masculins. Concernant la variabilité du nombre de copies d'un gène (*copy number variant*; polymorphisme génétique particulier suite à une duplication ou une délétion), lorsque les copies ou les gènes concernés étaient plus nombreux, ces allèles étaient environ 70 % à provenir du génome maternel. Dans cette étude, les mutations génétiques étaient donc plus fréquentes chez les sujets féminins et elles étaient aussi plus souvent transmises par la mère.

L'équipe d'Hervàs a aussi produit plusieurs études de cas familiaux. Dans une première famille, la mutation étudiée portait sur un gène qui code la production d'une protéine synaptique. La mère était porteuse de la mutation ainsi que trois de ses filles. La mère elle-même était en bonne santé. Alors que deux des filles étaient porteuses saines (aucune manifestation d'un trouble), la troisième présentait un trouble dépressif et un trouble alimentaire. Le seul garçon porteur de la mutation était affecté. Dans une seconde famille, l'équipe s'est penchée sur un gène lié à l'autisme. Le père était porteur d'une mutation, ses deux filles en étaient porteuses saines et ses trois fils porteurs de la mutation étaient tous atteints d'autisme. Ces études et d'autres rapportent les cas de filles ou femmes porteuses d'une mutation liée clairement à l'autisme mais n'exprimant pas le trouble ; cependant certaines d'entre elles présentent bien d'autres troubles psychiatriques, tels que l'anxiété ou la dépression.

*Théorie d'un « facteur protecteur féminin »*

Une théorie propose que la « charge génétique » (nombre de variations génétiques) devrait être plus élevée pour qu'une fille présente un TSA en comparaison aux garçons. Des études [5, 6] sur des populations de jumeaux dizygotes montrent :1) que les jumelles atteintes toutes les deux d'autisme seraient plus nombreuses que les jumeaux tous les deux atteints, 2) que dans les dyades de sexes différents, les frères des filles avec autisme eux mêmes atteints sont plus nombreux que les sœurs de garçons avec autisme elles mêmes atteintes.

L'étude de Werling [7], portant sur un très large échantillon de participants (plus d'un millier) issus de familles multiplex, a réparti les sujets en deux sous-groupes suivant que la famille incluait ou non une femme atteinte d'autisme. Dans les familles ne comportant que des garçons malades, le risque de développer un TSA était plus élevé pour les frères (54 %) que pour les sœurs (42 %). D'autre part, le risque d'être atteint était plus élevé pour les frères comme pour les sœurs dans les familles comportant au moins une fille malade, en comparaison aux familles n'incluant que des garçons malades. Ce résultat apparaît contradictoire avec les études rapportant que la présence d'un garçon atteint d'autisme dans une famille est associée à une plus grande récurrence du trouble parmi ses membres. Davantage de recherches sont donc nécessaires dans ce domaine.

Dans la littérature scientifique, les mutations génétiques ont été associées à l'âge des parents. Une étude épidémiologique scandinave [8] a suivi plus de 5 millions de personnes. Ses résultats indiquent que lorsque le père est âgé de plus de 40 ans, le risque d'autisme serait multiplié par 2. La relation entre le niveau de risque d'un TSA et l'âge de la mère serait différente : une augmentation du risque est observé en lien avec un âge plus avancé mais aussi plus jeune (moins de 20 ans). L'augmentation du risque en lien avec un âge avancé du père comme de la mère pourrait s'expliquer par la présence de mutations génétiques dans les gamètes, apparues avec le vieillissement ; en revanche, le lien avec un âge jeune n'est pas encore expliqué (des facteurs périnataux ou environnementaux et pas seulement génétiques pourraient peut-être aussi être envisagés comme médiateurs entre le facteur « âge » et le risque d'autisme).

*Polymorphisme sérotoninergique*

La sérotonine a été mise en cause dans l'autisme [9] (notamment via l'observation d'un niveau accru de ce neurotransmetteur dans le sang des patients) ainsi que dans les troubles dépressifs. Le polymorphisme sérotoninergique a été mis en lien avec une connectivité anormale du cortex préfrontal, de la medulla, de l'insula, et génèrerait probablement une certaine vulnérabilité au stress.



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Une part d'étiologie commune entre ces deux troubles serait suggérée par la prévalence de la dépression, plus élevée chez les apparentés des personnes avec autisme que dans la population générale. Pour une étude sur la population générale [10], des étudiants ont rempli un questionnaire évaluant les traits autistiques : les résultats indiquent que des traits autistiques plus importants seraient en lien avec une incidence plus élevée de la dépression. Une personne présentant des traits autistiques aurait plus de difficultés à gérer les évènements de vie négatifs, ce qui pourrait précipiter le développement d'un trouble dépressif.

Actuellement, l'équipe d'Hervàs cherche à comprendre la transmission des mutations génétiques grâce au séquençage complet du génome des familles, ainsi qu'à déterminer si les femmes porteuses des mutations, sans être atteintes d'autisme, présentent un trouble dépressif ou anxieux. Parmi leurs hypothèses, le phénotype de ces femmes pourrait constituer une manifestation particulière du TSA, ou bien être une vulnérabilité à la dépression générée par le TSA.

Une étude en IRM structurelle rapporte des différences au niveau du cortex : une taille plus grande du cortex temporal chez la femme, une taille plus petite du cortex orbito-frontal chez l'homme

**Le TSA est-il suffisamment dépisté ?**

Les études des *Centers for Disease Control and Prevention* rapportent un sexe-ratio de 4 garçons pour 1 fille, mais généralement le ratio est plus proche de 2 pour 1 dans les familles multiplexes et celles dont les membres atteints d'autisme ont un retard mental associé. En revanche, dans l'autisme de haut niveau, le sexe-ratio est de 8-9 garçons pour 1 fille. En Catalogne, un réseau constitué d'environ 2 millions de professionnels de la santé mentale avait connaissance de 388 personnes atteintes d'autisme en 2003, et 4206 en 2013. L'augmentation est flagrante. Entre temps, les professionnels de ce domaine avaient reçu une formation intensive concernant le diagnostic de l'autisme (avec l'ADI et l'ADOS). Un meilleur dépistage a très certainement participé à l'augmentation globale du nombre de cas. Cependant, avec l'évolution de la prévalence, le sexe-ratio semble augmenter en « faveur » des hommes ces dernières années : en 2007, il y avait 0,8 % de garçons avec un TSA comparés à 0,49 % de filles ; en 2011, le ratio était de 3,25 % de garçons pour 0,70 % de filles. Des facteurs biologiques pourraient participer à cette augmentation spécifiquement masculine de la prévalence, mais pas uniquement. Un biais dans l'orientation vers les services spécialistes du diagnostic d'autisme, moins fréquente pour les filles, constituerait une piste ; même avec le développement des connaissances sur l'autisme, les filles et femmes atteintes seraient toujours moins détectées.

En parallèle de l'amélioration du dépistage de nouveaux cas, 4 sur 5 des adultes avec autisme de haut niveau seraient non diagnostiqués ou auraient reçu un diagnostic erroné (TOC, psychose, schizophrénie, ou troubles de la personnalité). Dans le second cas, ces personnes peuvent être surmédicamentées. Le sort des femmes en particulier restent peu documenté.

Dans une étude récente [11], des chercheurs ont réalisé un examen ADOS auprès de 10 femmes avec des troubles alimentaires, résistantes aux traitements, avec un comportement très rigide et ayant connu des difficultés sociales toute leur vie. La moitié d'entre elles atteignaient un score suffisant pour poser un diagnostic d'autisme. Avec l'ADI, 7 des participantes atteignaient un score correspondant à un diagnostic d'autisme. Une telle étude devrait être reproduite auprès d'un grand nombre d'adultes avec des troubles psychiatriques, car en général, les psychiatres n'ont pas été formés au diagnostic des troubles du développement. Si une personne n'est pas diagnostiquée arrivée à l'âge adulte, elle ne le serait donc jamais dans la grande majorité des cas.

**Conclusion**

Pour résumer, les études cliniques s'intéressant au lien entre genre et TSA restent aujourd'hui peu concluantes. A ce jour, plusieurs manifestations de cette interaction ont déjà été mises en évidence : des différences génétiques sous-tendant les mécanismes d'émergence d'un TSA, un « facteur protecteur féminin » vis-à-vis du phénotype clinique, et une proportion plus élevée de femmes dans la population de patients atteint d'autisme avec un retard mental associé et dans les familles multiplexes (un biais de détection étant probable). Malgré ces éléments, encore trop peu d'études se focalisent sur les femmes atteintes d'autisme et leurs particularités. Pour palier à ces constats, il est nécessaire de réaliser des études épidémiologiques dans la population générale et des études cliniques de grande envergure (sans biais de genre dans le recrutement et le dépistage).

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Références

[1] Rubenstein, E., Wiggins, L. D., & Lee, L.-C. (2015). A Review of the Differences in Developmental, Psychiatric, and Medical Endophenotypes Between Males and Females with Autism Spectrum Disorder. Journal of Developmental and Physical Disabilities, 27(1), 119–139.

[2] Fischbach, G. D., & Lord, C. (2010). The Simons Simplex Collection : a resource for identification of autism genetic risk factors. Neuron, 68(2), 192–195.

[3] Blackmon, K., Bluvstein, J., MacAllister, W. S., Avallone, J., Misajon, J., Hedlund, J., ... Devinsky, O. (2016). Treatment Resistant Epilepsy in Autism Spectrum Disorder : Increased Risk for Females. Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research, 9(2), 311–320.

[4] Toma, C., Torrico, B., Hervás, A., Valdés-Mas, R., Tristán-Noguero, A., Padillo, V., ... Cormand, B. (2014). Exome sequencing in multiplex autism families suggests a major role for heterozygous truncating mutations. Molecular Psychiatry, 19(7),

[5] Eriksson, J. M., Lundström, S., Lichtenstein, P., Bejerot, S., & Eriksson, E. (2016). Effect of co-twin gender on neurodevelopmental symptoms : a twin register study. Molecular Autism, 7, 8.

[6] Robinson, E. B., Lichtenstein, P., Anckarsäter, H., Happé, F., & Ronald, A. (2013). Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110(13), 5258–5262.

[7] Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2015). Recurrence rates provide evidence for sex-differential, familial genetic liability for autism spectrum disorders in multiplex families and twins. Molecular Autism, 6, 27.

[8] Sandin, S., Schendel, D., Magnusson, P., Hultman, C., Surén, P., Susser, E., ... Reichenberg, A. (2015). Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. Molecular Psychiatry.

[9] Hervás, A., Toma, C., Romarís, P., Ribasés, M., Salgado, M., Bayes, M., ... Arranz, M. J. (2014). The involvement of serotonin polymorphisms in autistic spectrum symptomatology. Psychiatric Genetics, 24(4), 158–163.

[10] Liew, S. M., Thevaraja, N., Hong, R. Y., & Magiati, I. (2015). The relationship between autistic traits and social anxiety, worry, obsessive-compulsive, and depressive symptoms : specific and non-specific mediators in a student sample. Journal of Autism and Developmental Disorders, 45(3), 858–872.

[11] Mandy, W., & Tchanturia, K. (2015). Do women with eating disorders who have social and flexibility difficulties really have autism ? A case series. Molecular Autism, 6, 6.

Autre texte de référence :
Polyak, A., Rosenfeld, J. A., & Girirajan, S. (2015). An assessment of sex bias in neurodevelopmental disorders. Genome Medicine, 7(1), 94.
Ruzich, E., Allison, C., Smith, P., Watson, P., Auyeung, B., Ring, H., & Baron-Cohen, S. (2015). Measuring autistic traits in the general population : a systematic review of the Autism-Spectrum Quotient (AQ) in a nonclinical population sample of 6,900 typical adult males and females. Molecular Autism, 6, 2.

■



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Variations génétiques dans l'étiologie de l'autisme.

*Conférence de Jacob Vorstman* [1],
*résumée par Judith Charpentier* [2] *et Anouck Amestoy* [3]

## Introduction

Les causes du Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) sont multiples. Au cours de la dernière décennie, l'importance de la génétique dans l'étiologie du TSA est apparue de plus en plus marquée grâce aux avancées technologiques qui ont permis l'identification de nombreux gènes à risque. Après un bref rappel sur la notion de génétique, une présentation des méthodes adoptées pour associer mutations génétiques et TSA sera réalisée. Enfin, le poids de la génétique dans les différences hommes/femmes du TSA sera discuté.

## Qu'est-ce que la génétique ? Intérêt de l'étude des gènes

La génétique désigne ce qui est relatif à l'hérédité. Cette hérédité se base sur un élément vital à nos organismes et que l'on retrouve dans chacune de nos cellules : l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique). Cette grande hélice porteuse des gènes contient toutes les informations nécessaires à la constitution de notre organisme (information sur la couleur des yeux, la taille,...). L'ADN est constitué de séquences de nucléotides (A, T, C, G). C'est la lecture de ces nucléotides par « codon » (suite de trois nucléotides) qui permet de faire une transcription de l'information génétique vers une chaine d'acides aminés, la protéine (Figure 1).
Ainsi, un changement mineur d'une partie de l'ADN peut induire une modification dans l'ordre des acides aminés. Or, l'ordre des acides aminés est déterminant pour la structure en 3 dimensions des protéines et donc pour leurs fonctions biologiques (transport, structure, défense,..). Une mutation génétique peut donc avoir un très grand impact puisque la modification de la structure des protéines va pouvoir modifier le phénotype (ensemble des caractères observables d'un individu) mais également, le fonctionnement de notre organisme et notamment la neurobiologie.

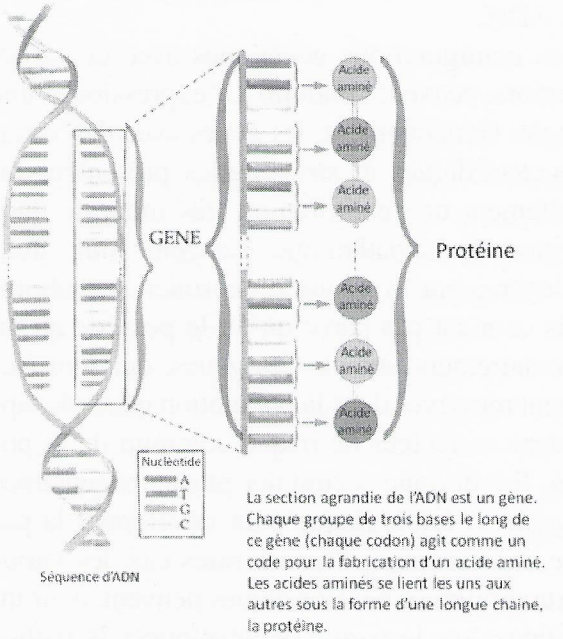


**Fig. 1** – De l'ADN à la protéine.

Les troubles du comportement et troubles du développement peuvent résulter d'une modification de la neurobiologie. La compréhension de cette dernière est donc essentielle afin d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques médicamenteuses. Cependant, l'accès au cerveau étant limité en raison du risque inhérent à l'utilisation de techniques invasives (ex : biopsie), l'identification de cibles thérapeutiques reste difficile. La génétique en associant, de manière indirecte, des variations dans un gène (mutations) à un trouble (un phénotype) permet, au contraire, d'identifier ces cibles pharmacologiques. Dans la mesure où une variation dans un gène modifie la structure et la fonction d'une protéine, la mise en évidence de la fonction de la protéine permet alors de proposer de nouvelles pistes neurobiologiques et cibles thérapeutiques.

Deux grands types de variations génétiques peuvent provoquer des mutations au sein de la séquence d'un gène : la variation nucléotidique et la

1. Psychiatre et chercheur en génétique moléculaire, UMC Utrect Brain Centre Rudolf Magnus, Pays Bas
2. Doctorante en Sciences de la Vie - Neurosciences, MUR U930, Inserm-Université de Tours
3. Pédopsychiatre, coordonnateur CRA Aquitaine, UMR 5287 - INCIA - CNRS, CHS Charles Perrens, Bordeaux



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

variation structurelle. La variation nucléotidique ou SNP (Single Nucleotide Polymorphism = Polymorphisme sur un Seul Nucléotide) correspond à une variation génétique localisée sur un nucléotide tandis que la variation structurelle ou CNV (Copy Number Variation = Variation du Nombre de Copies) correspond à une modification de millions de nucléotides due à des duplications ou à des délétions dans la séquence ADN.

Plusieurs configurations génétiques avec ces types de variations peuvent conduire à l'expression d'une pathologie. Généralement, les gènes avec des variations nucléotidiques et structurelles présentent individuellement une contribution très modeste dans l'apparition de la pathologie. Le gène muté augmente légèrement le risque d'exprimer la pathologie mais ce n'est pas parce qu'on le possède qu'on est nécessairement atteint. Ces gènes, qui sont fréquemment retrouvés dans la population générale, appartiennent au facteur de risque commun de la population. Il faut donc accumuler plusieurs centaines de ces gènes à faible risque pour développer la pathologie. Au contraire, dans de rares cas, les variations structurelles et nucléotidiques peuvent avoir un grand impact sur le risque de développer la pathologie. L'addition de quelques gènes de ce type suffit alors pour développer la maladie. Ces deux types de configurations génétiques ne sont pas exclusives et peuvent, par conséquent, coexister au sein d'un même individu.

**Méthodes d'identification des mutations génétiques liées à l'autisme**

La première méthode couramment utilisée pour identifier les mutations génétiques liées à l'autisme nécessite d'étudier la répartition des différents allèles (versions des gènes) dans des cohortes sans troubles du développement et avec TSA. La comparaison des proportions des allèles dans chacune des cohortes peut permettre de mettre en évidence des différences de répartition des allèles. L'allèle retrouvé en beaucoup plus grande proportion dans la cohorte avec TSA est alors identifié comme étant un allèle « à risque » (Figure 2).

Une comparaison de deux cohortes de 869 enfants contrôles et de 933 enfants avec TSA a été réalisée par [1] afin d'évaluer les proportions d'allèles avec deux mutations, avec une mutation ou sans mutation pour une sélection de gènes. Les allèles avec deux mutations dénommés « double hits » sont extrêmement rares. Les généticiens considèrent que la présence d'une double mutation au sein du même gène produit un gène KO (Knock Out) qui n'est plus fonctionnel. Cette étude a permis de montrer que la proportion d'allèles avec deux mutations est deux fois plus importante chez les personnes avec TSA : ces doubles hits sont donc des allèles à risque.

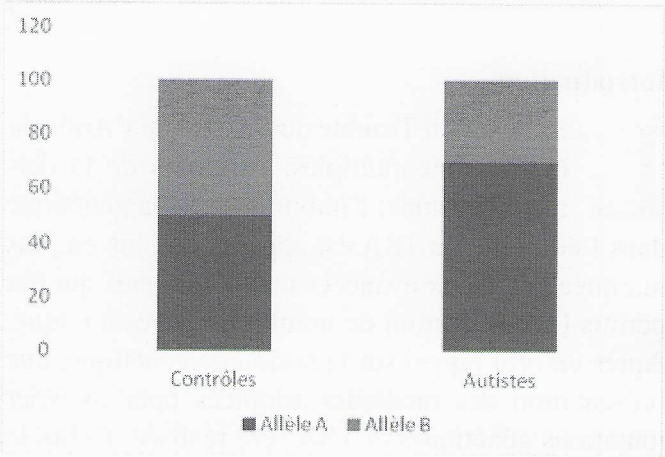


**Fig. 2** – Exemple d'association entre variation génétique et TSA. Ici, l'allèle A est en proportion statistiquement plus importante dans la cohorte autiste, c'est par conséquent un allèle « à risque ».

L'identification des mutations liées au Trouble du Spectre de l'Autisme peut également être réalisée en s'intéressant au patrimoine génétique des familles avec un enfant autiste. Pour déterminer si une mutation génétique est à risque, il est nécessaire d'évaluer sa récurrence au sein des familles. Autrement dit, il faut regarder si cette mutation génétique est *de novo* (si elle est nouvelle donc présente uniquement chez l'enfant avec TSA) ou si elle est héritée d'un ou des deux parents. Si tous les enfants avec TSA d'une étude présente la même mutation *de novo*, cette mutation a plus de chances d'être pathogène que si la mutation est héritée et que les parents ne sont pas atteints par la maladie.

Un séquençage total de l'ADN de 32 familles de personnes avec TSA a permis de confirmer la grande prévalence des CNV *de novo* dans le TSA [2]. En effet, 20 % des familles testées présentent des variations génétiques *de novo*o « perte de fonction » (qui produisent une perte de fonction de la protéine issue du gène muté).

Les études conduites sur le patrimoine génétique familial peuvent également identifier des allèles à risque en comparant les enfants avec TSA non pas à leurs parents mais à leurs frères et sœurs. Ainsi un séquençage de l'exome (partie codante de l'ADN) de 2377 familles avec un enfant autiste a montré que



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

les variations génétiques (SNP ou CNV) avec effet perte de fonction sont plus fréquemment héritées par les enfants TSA que par leurs frères et sœurs [3].

L'utilisation de ces méthodes au cours des dix dernières années a conduit à l'association d'un très grand nombre de CNV de novo ou de CNV rares au TSA ([4], [5], [6], [7]). La localisation des mutations a permis de mettre en évidence le rôle clé de certains gènes dans l'étiologie des TSA (SHANK3, NLGN4, NLGN3 par exemple).

**Poids de la génétique dans les différences hommes/ femmes du TSA**

Les études épidémiologiques menées depuis les premières descriptions du TSA soulignent une différence très importante de prévalence entre les sexes. Le sex ratio de la pathologie est ainsi de 4 garçons touchés pour 1 fille. Afin d'expliquer la différence de prévalence homme/ femme dans les TSA autrement que par une expression différente des symptômes, deux hypothèses ont été formulées [8].

La population générale se distribue selon une courbe en forme de cloche (distribution gaussienne, CF Figure 3). La distance entre cette courbe et le 0 représente la proportion de la population. Ainsi plus, on se rapproche du pic de cette courbe en cloche, plus il y a un grand nombre de personnes. Au contraire, plus on approche des extrémités de cette courbe, moins il y a de personnes.
Il existe à l'une des extrémités de cette courbe un seuil de vulnérabilité au TSA. Lorsque l'individu se situe au dessus de ce seuil, il exprime le trouble.
La première hypothèse avancée pour expliquer la différence de prévalence homme/ femme du TSA (CF partie A de la figure 3) serait que les femmes possèdent un seuil de vulnérabilité plus loin du pic de la courbe car elles seraient plus résistantes. Etant donné que le seuil est plus éloigné, l'aire sous la courbe est plus faible, il y aurait donc moins de femmes avec TSA.
La seconde hypothèse (CF partie B de la figure 3) suppose qu'il existe un seul et même seuil de vulnérabilité mais que les distributions de population des hommes et des femmes sont différentes. Les hommes auraient donc une distribution qui tendrait à faire augmenter le nombre de sujets atteints par la maladie en raison de facteurs de risque spécifiques (testostérone fœtal, chromosome Y) tandis que les femmes auraient une distribution qui tendrait à faire diminuer le nombre de sujets atteints par la maladie grâce à des facteurs protecteurs qui leur sont spécifiques (œstrogènes, chromosome X paternel).

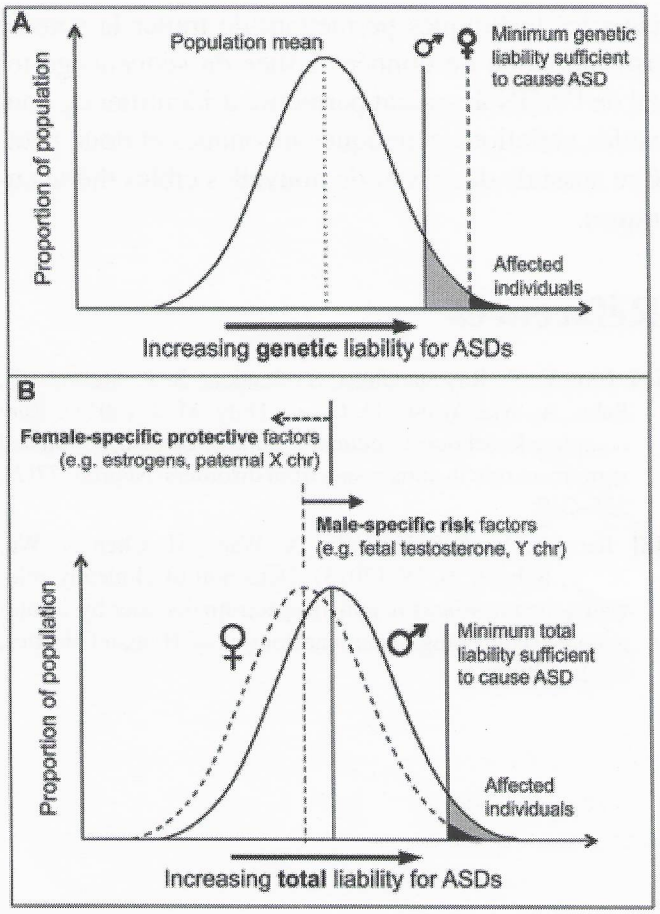


**Fig. 3** – Représentation schématique des deux hypothèses expliquant la différence de prévalence du Trouble du Spectre de l'Autisme entre les hommes et les femmes. [8]

En 2015, une étude de Krumm et ses collaborateurs [3] a apporté des arguments en faveur de l'existence des facteurs protecteurs chez les femmes. Les données issues du séquençage de l'exome réalisé dans cette étude ont permis de montrer que si une CNV mutée est transmise par la mère à un fils, il y a plus de risques que l'enfant présente un TSA que si elle est transmise à une fille. Les femmes seraient donc capables de supporter une certaine charge génétique « à risque » sans exprimer le trouble.

**Conclusion**

Les nombreuses études de génétique sur le Trouble du Spectre de l'Autisme ont permis de prendre conscience de l'importance des mutations génétiques dans l'étiologie des TSA. Un nombre important d'arguments scientifiques soulignent actuellement l'implication des mutations de type CNV, SNP ainsi que des double hits dans ce trouble.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Malgré tous ces résultats encourageants, un très grand nombre de mutations à risque pour les TSA reste encore à découvrir. Les innovations futures dans les techniques permettant de traiter la somme astronomique de données issues du séquençage total de l'ADN devraient permettre d'identifier de nouvelles variations génétiques inconnues et donc peut-être aussi de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Références

[1] Lim, E. T., Raychaudhuri, S., Sanders, S. J., Stevens, C., Sabo, A., MacArthur, D. G., ... Daly, M. J. (2013). Rare complete knockouts in humans : population distribution and significant role in autism spectrum disorders. Neuron, 77(2), 235–242.

[2] Jiang, Y., Yuen, R. K. C., Jin, X., Wang, M., Chen, N., Wu, X., ... Scherer, S. W. (2013). Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. American Journal of Human Genetics, 93(2), 249–263.

[3] Krumm, N., Turner, T. N., Baker, C., Vives, L., Mohajeri, K., Witherspoon, K., ... Eichler, E. E. (2015). Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. Nature Genetics, 47(6), 582–588.

[4] Cook, E. H., & Scherer, S. W. (2008). Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. Nature, 455(7215), 919–923.

[5] Pinto, D., Pagnamenta, A. T., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., ... Betancur, C. (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. Nature, 466(7304), 368–372.

[6] Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., ... Wigler, M. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. Science (New York, N.Y.), 316(5823), 445–449.

[7] Vorstman, J. A. S., & Ophoff, R. A. (2013). Genetic causes of developmental disorders. Current Opinion in Neurology, 26(2), 128–136.

[8] Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. Current Opinion in Neurology, 26(2), 146–153.

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Les cerveaux miroirs et la région de Broca

*Conférence de Luciano Fadiga* [1],
*résumée par Judith Charpentier* [2] *et Nicole Bruneau* [3]

## Introduction

La mise en évidence des neurones miroirs représente l'une des découvertes majeures des neurosciences. Depuis, des centaines et des centaines d'études scientifiques ont tenté de déterminer les différentes fonctions de ces neurones ainsi que leurs localisations cérébrales.

Après un rappel des conditions expérimentales qui ont permis la mise en évidence des neurones miroirs, l'exposé de L. Fadiga s'est focalisé sur le rôle des neurones miroirs de l'aire de Broca. Leur éventuel dysfonctionnement dans le Trouble du Spectre de l'Autisme a été discuté à la fin de l'exposé.

## Neurones miroirs et aire de Broca

En 1992, di Pellegrino et ses collaborateurs [1] ont mis en évidence, au cours d'une expérience menée chez le macaque, une propriété particulière de certains types de neurones. En effet, ils ont pu noter, grâce à un enregistrement intracérébral, que certains neurones du cortex pré-moteur ventral qui s'activent chez le singe au cours d'une action manuelle, s'activent également par la simple observation de la réalisation de cette action par un autre singe ou par un humain. Les neurones ainsi caractérisés ont alors été dénommés « neurones miroirs » à cause de leur propriété d'activation « en miroir » par observation d'une action. Etant donné la forte homologie entre l'homme et le singe, des hypothèses concernant la présence de neurones miroirs chez l'homme ont dès lors été émises.

L'existence de ces neurones a été confirmée chez l'homme grâce à l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT ; [2]). Cette technique permet de générer un champ magnétique sur une zone localisée du cerveau pour activer (ou inhiber) les neurones de cette région, au travers de la peau et du crâne. Dans cette expérience, la SMT a été utilisée afin d'activer la région du cortex pré-moteur qui contrôle les mouvements de la main et donc de générer des potentiels évoqués moteurs au niveau des muscles de la main. Les potentiels évoqués moteurs sont des signaux électriques produits au niveau du muscle sous l'influence de la commande cérébrale. Les chercheurs ont pu constater que lorsque la SMT est utilisée alors que le sujet regarde une personne qui saisit un objet, les potentiels évoqués moteurs de la main sont plus amples que lors d'une observation simple d'un objet. De plus, cette modification est similaire au pattern moteur enregistré lors de la réalisation de l'action par les sujets indiquant qu'il existe chez l'homme un système de correspondance entre l'observation et l'exécution.

Afin d'identifier plus spécifiquement les régions de ce système, l'expérience originelle de Di Pellegrino a été reproduite *in vivo* lors d'une séquence d'imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positons) permettant de visualiser les variations de débit sanguin cérébral au niveau local traduisant les niveaux d'activation cérébrale [3]. Cette expérience a permis de montrer que les régions cérébrales activées lors de la visualisation du mouvement de la main chez l'homme sont localisées au niveau du cortex temporal inférieur et du gyrus frontal inférieur (composé, entre autres, de l'aire de Broca).

L'implication de l'aire de Broca (Figure 1) lors de l'observation du mouvement d'une autre personne a semblé, au premier abord, étonnante étant donné que cette structure est majoritairement connue pour son rôle dans le traitement du langage.

Suite à ces travaux et étant donné son rôle dans le langage, l'aire de Broca a fait l'objet d'études visant à évaluer son implication en tant que zone miroir de la production/ perception du langage. La technique de stimulation magnétique transcrânienne a donc été utilisée pour stimuler l'aire de Broca tandis que les potentiels évoqués moteurs de la langue étaient enre-

1. University of Ferrara & The Italian Institute of Technology IIT, UNIFE Center for Translational Neurophysiology of Speech and Communication
2. Doctorante en Sciences de la Vie - Neurosciences, UMR U930, Inserm-Université de Tours
3. Chargée de recherche Inserm retraitée, Secrétaire du Comité Scientifique de l'**arapi**

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

gistrés chez des sujets lors de l'écoute de mots avec des doubles consonnes (« rr » ou « ff » ; [4]). Cette étude a permis de montrer que les potentiels évoqués moteurs de la langue sont tout particulièrement amplifiés lorsque les sujets écoutent des mots nécessitant le plus de mouvements de la langue pour être prononcés. Cette modulation de l'activité corticomotrice souligne le rôle de l'aire de Broca dans les tâches langagières. L'aire de Broca est donc bien une zone miroir clé pour la communication.

Cependant, son rôle n'est pas limité aux fonctions communicatives. En effet, les études d'imagerie IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), de SMT ou encore des études lésionnelles ont permis de mettre en évidence l'implication de l'aire de Broca dans des tâches motrices, perceptuelles et sociales.

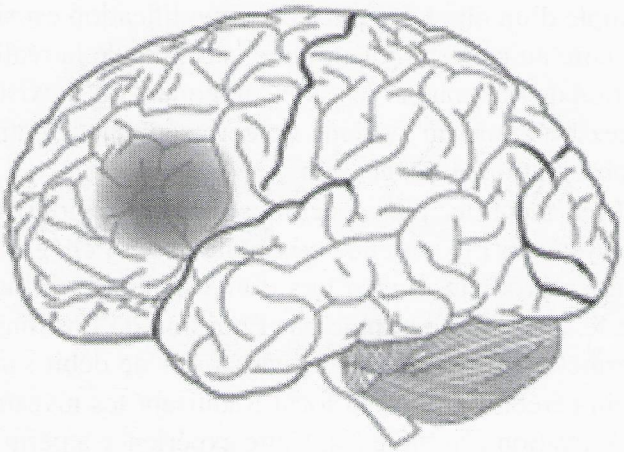

**Fig. 1** – Localisation de l'aire de Broca.

Tout d'abord, d'après Goldenberg [5, 6], la lésion de l'aire de Broca engendre des problèmes moteurs lors de tâches d'utilisation d'outils. Une étude récente [7] avec utilisation de la SMT pour inactiver l'aire de Broca souligne aussi son rôle dans l'apprentissage de séquences motrices.

L'implication de l'aire de Broca dans les fonctions de perception se traduit majoritairement par son rôle dans la connaissance et la compréhension de séquences de mouvements et d'actions. Une lésion de la région préfrontale inférieure incluant l'aire de Broca interfère avec la connaissance conceptuelle des actions (par exemple, des sujets confrontés à des photos sont incapables de dire quelle action fait le plus de bruit ; [8]). Des sujets avec le même type de lésion sont également incapables d'ordonner des images de mouvements biologiques dans le bon ordre (par exemple, attraper une bouteille d'eau sur une table) même après avoir vu la vidéo de l'action en question [9].

Enfin, l'aire de Broca semble aussi essentielle afin de percevoir les intentions de communication sociale. Une récente étude en IRM, de Cavallo et son équipe [10], a ainsi montré que dans des situations impliquant une intention de communication sociale (quand deux personnes se regardent dans les yeux mais également quand la personne sait qu'on la regarde), il y a une forte activation bilatérale du gyrus frontal inférieur et donc de l'aire de Broca qui n'est pas retrouvée dans des conditions neutres quand l'expérimentateur ne regarde pas le sujet ou lorsque le sujet regarde une image.

Pour conclure, considérant les fonctions dans lesquelles l'aire de Broca joue un rôle (organisation motrice, perception sociale, communication), on pourrait faire l'hypothèse d'une fonction de processeur syntactique de cette zone cérébrale, aussi bien pour le contrôle de nos propres actions ou pour l'interprétation des actions des autres. Le terme syntactique signifiant ici la capacité de « mise en ordre ».

**Défaut de fonctionnement des neurones miroirs dans l'autisme ?**

Etant donné que les personnes avec autisme présentent des difficultés lors des interactions sociales, l'hypothèse d'un dysfonctionnement des neurones miroirs a été avancée afin d'expliquer les symptômes observés chez ces patients.Plusieurs études ont apporté des arguments en faveur de cette hypothèse.

Une étude en IRM [11] a permis de mettre en évidence que les personnes avec autisme possèdent une épaisseur corticale plus fine dans des zones cérébrales appartenant au système des neurones miroirs. De plus, la réduction de l'épaisseur corticale est corrélée à la sévérité des symptômes autistiques soulignant le lien possible entre cette modification anatomique et les symptômes cliniques.

Au niveau fonctionnel [12], lors de tâches d'imitation ou d'observation d'expressions émotionnelles, les enfants autistes ne présentent pas d'activité significative au niveau du gyrus frontal inférieur alors qu'ils réussissent parfaitement la tâche. Une fois de plus, une corrélation a également été trouvée avec la sévérité des symptômes. Plus la sévérité des symptômes dans le domaine social est importante, plus les sujets avaient une activité cérébrale faible au niveau du gyrus frontal inférieur. Cependant, les résultats de cette étude peuvent être discutés étant donné que le niveau d'attention n'a pas été contrôlé lors de l'expérience, paramètre qui a pu influencer le traitement



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

des stimuli.

En ce qui concerne l'observation des mouvements, des atypies de traitement ont été notées à plusieurs reprises. Tout d'abord, les potentiels évoqués enregistrés lors de l'observation d'une action motrice sont différents entre des enfants typiques et des enfants avec autisme [13]. La modulation des potentiels moteurs évoqués par SMT lors d'un mouvement de la main n'est pas retrouvée chez les personnes présentant de forts traits autistiques [14]. Une corrélation inverse entre ces deux éléments a, par ailleurs, été rapportée : plus la personne présente de traits autistiques, plus sa réponse motrice « miroir » est faible [15].

Toutes ces études fonctionnelles indiquent qu'il y a dysfonctionnement du système moteur miroir durant la perception d'une action chez les autistes. Cependant, on peut se demander si ce déficit est spécifique à la perception de l'action ou s'il s'agit d'un problème moteur.

**Déficits des neurones miroirs ou problème moteur dans l'autisme ?**

Une étude chez le singe [16] a démontré que si l'animal doit attraper de la nourriture pour la manger ou pour la mettre dans un bol, le codage du tout premier mouvement pour attraper la nourriture est différent. Le but de l'action modifie la préparation motrice du mouvement.

Le même type de paradigme a été appliqué chez des enfants avec autisme, avec en plus un enregistrement de l'activité électrique d'un muscle (électromyographie) qui permet l'ouverture de la bouche [17]. Chez les enfants au développement typique, il y a une « préactivation » du muscle qui permet l'ouverture de la bouche avant même que la main touche le bonbon quand le but est de manger. Chez les enfants autistes, il n'y a pas de « préactivation » du muscle alors qu'ils réussissent parfaitement la tâche et mangent le bonbon. Cela indique que la préparation motrice est complètement différente chez les enfants avec autisme. Cette préparation motrice différente doit nécessairement affecter la manière dont le système moteur entre en activation « miroir » durant l'observation d'une action. Ces données pourraient donc indiquer que les neurones miroirs ne seraient pas la cause des difficultés rencontrées par les autistes mais plutôt que des atypies au niveau du système moteur pourraient expliquer certains des symptômes de l'autisme.

Des déficits de codage des informations de bas niveau ont, par ailleurs, déjà été reportés dans l'autisme [18]. Les potentiels évoqués moteurs de la main ont été enregistrés alors que le cortex prémoteur était stimulé par SMT soit de manière continue pour l'inhiber, soit de manière intermittente pour l'activer. Chez tous les sujets, on observe une diminution ou une augmentation des potentiels moteurs suivant le type de SMT appliquée. Chez les contrôles, cette modification de l'activité motrice dure 40 minutes avant un retour à l'état de base alors que chez les autistes, elle dure 90 minutes. Il faut donc beaucoup plus de temps aux autistes pour « récupérer » après une modification inhibitrice/excitatrice du cortex. Cela nous indique que le réseau neuronal intracortical est différent entre les deux groupes testés. Ainsi toutes les atypies de perception observées chez les personnes avec autisme pourraient être principalement sous-tendues par des modifications de l'excitabilité neuronale.

**Conclusion**

Il y a plus de 20 ans, la découverte de neurones aux propriétés particulières, les neurones miroirs, ouvrait de nouvelles pistes de travail sur la manière dont les hommes s'identifient les uns aux autres, se comprennent et communiquent. Les nombreux travaux réalisés jusqu'à présent ont permis d'avancer dans la compréhension des fonctions des différentes régions impliquées dans ce réseau et en particulier, dans celles de l'aire de Broca. Cette région est à présent envisagée comme un processeur syntactique essentiel pour les fonctions de perception, de motricité et de communication.

Etant donné le rôle important du réseau des neurones miroirs dans la communication, ce dernier a rapidement été l'objet de nombreuses études dans le trouble du spectre de l'autisme. Bien que des atypies de fonctionnement de ce réseau aient été rapportées, il semblerait que les difficultés rencontrées par les personnes avec autisme soient imputables à des dysfonctionnements de la programmation motrice qui empêcheraient le fonctionnement en miroir.

# Références

[1] di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events : a neurophysiological study. Experimental Brain Research, 91(1), 176–180.



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

[2] Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., & Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation : a magnetic stimulation study. Journal of Neurophysiology, 73(6), 2608–2611.

[3] Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., Perani, D., & Fazio, F. (1996). Localization of grasp representations in humans by PET : 1. Observation versus execution. Experimental Brain Research, 111(2), 246–252.

[4] Fadiga, L., Craighero, L., Buccino, G., & Rizzolatti, G. (2002). Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles : a TMS study. The European Journal of Neuroscience, 15(2), 399–402.

[5] Goldenberg, G., Hermsdörfer, J., Glindemann, R., Rorden, C., & Karnath, H.-O. (2007). Pantomime of tool use depends on integrity of left inferior frontal cortex. Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991), 17(12), 2769–2776.

[6] Goldenberg, G., & Spatt, J. (2009). The neural basis of tool use. Brain : A Journal of Neurology, 132(Pt 6), 1645–1655.

[7] Clerget, E., Poncin, W., Fadiga, L., & Olivier, E. (2012). Role of Broca's area in implicit motor skill learning : evidence from continuous theta-burst magnetic stimulation. Journal of Cognitive Neuroscience, 24(1), 80–92.

[8] Tranel, D., Kemmerer, D., Adolphs, R., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2003). Neural correlates of conceptual knowledge for actions. Cognitive Neuropsychology, 20(3), 409–432.

[9] Fazio, P., Cantagallo, A., Craighero, L., D'Ausilio, A., Roy, A. C., Pozzo, T., ... Fadiga, L. (2009). Encoding of human action in Broca's area. Brain : A Journal of Neurology, 132(Pt 7), 1980–1988.

[10] Cavallo, A., Lungu, O., Becchio, C., Ansuini, C., Rustichini, A., & Fadiga, L. (2015). When gaze opens the channel for communication : Integrative role of IFG and MPFC. NeuroImage, 119, 63–69.

[11] Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991), 16(9), 1276–1282.

[12] Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others : mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. Nature Neuroscience, 9(1), 28–30.

[13] Oberman, L. M., & Ramachandran, V. S. (2007). The simulating social mind : the role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. Psychological Bulletin, 133(2), 310–327.

[14] Puzzo, I., Cooper, N. R., Vetter, P., Russo, R., & Fitzgerald, P. B. (2009). Reduced cortico-motor facilitation in a normal sample with high traits of autism. Neuroscience Letters, 467(2), 173–177.

[15] Lepage, J.-F., Tremblay, S., & Théoret, H. (2010). Early non-specific modulation of corticospinal excitability during action observation. The European Journal of Neuroscience, 31(5), 931–937.

[16] Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., & Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe : from action organization to intention understanding. Science (New York, N.Y.), 308(5722), 662–667.

[17] Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., Boria, S., Pieraccini, C., Monti, A., Cossu, G., & Rizzolatti, G. (2007). Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 104(45), 17825–17830.

[18] Oberman, L., Eldaief, M., Fecteau, S., Ifert-Miller, F., Tormos, J. M., & Pascual-Leone, A. (2012). Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's syndrome. The European Journal of Neuroscience, 36(6), 2782–2788.

■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Recueillir, utiliser et partager les données sur les patients : une base de données gérée par une association de familles

*Conférence de Megan O'Boyle* [1],
*résumée par Judith Charpentier* [2] *et Dominique Donnet-Kamel* [3]

## Introduction

DÉCOUVERT à la fin du 20ème siècle, le syndrome de Phelan-McDermid (SPM) est un syndrome génétique encore assez mal connu. Il se caractérise par la présence de symptômes très divers : hypotonie, retard de développement, langage absent ou tardif, capacités motrices réduites, troubles du sommeil sévères, troubles gastrointestinaux (reflux, constipation,...), troubles sensoriels (hyposensibilité) et épilepsies (absences et formes complexes). Le syndrome de Phelan-McDermid a également de nombreuses comorbitités : troubles développementaux de diverses sévérités (80 % des patients répondent également aux critères diagnostiques de l'autisme), troubles cognitifs et troubles de la motricité fine et globale. Ce sont des modifications génétiques (délétions, translocations, chromosome en anneau ou autre modification structurelle) au niveau de la région 22q13 (bras long du chromosome 22) qui sont à l'origine de la maladie (Figure1).

Dans la majorité des cas, ces mutations provoquent une « inactivation » du gène SHANK3 codant pour la protéine shank3. Retrouvée majoritairement dans le cœur, les reins et dans le cerveau, cette protéine joue un rôle clé dans les processus de mémorisation, d'apprentissage et dans le développement cérébral.

C'est en 1998 que le Dr. Katy Phelan a identifié pour la première fois deux patients avec des délétions 22q13. La même année, suite à une communication autour cette découverte, 26 cas étaient rapportés. En 2003, le nom d'Heather McDermid a été ajouté au nom du syndrome en l'honneur de son travail pour l'identification de la pathologie.

Depuis, les rencontres de familles et la création d'associations internationales et nationales (Etats-Unis, France, Espagne, Pologne...) ont permis une augmentation exponentielle du nombre de diagnostics (1300 cas reportés en 2015 ; Figure 2). L'incidence du syndrome de Phelan-McDermid est encore probablement sous-estimée à cause du manque de tests génétiques.

## Histoire de la fondation et du registre

La Fondation Syndrome de Phelan-McDermid est une jeune fondation créée en 2002 par des parents volontaires. Les membres de l'association sont passionnés et déterminés à faire avancer la recherche grâce à de nombreuses initiatives (création d'un registre, banque de bioéchantillons, modèles animaux et cellules souches pluripotentes induites pour tester de nouveaux traitements). La mission de la fondation est d'améliorer la qualité de vie des personnes avec un SPM en fournissant une aide aux familles, en faisant avancer la recherche et en renforçant la mobilisation. Ainsi dans un but d'avancée de la recherche, la fondation a créé le registre international de la Fondation du Syndrome de Phelan-McDermid en 2011. La fondation récolte les coordonnées de nombreuses familles et a également mis en place des questionnaires pour ce registre. Une collecte des données génétiques des patients est aussi réalisée afin de savoir quelle modification génétique (petite délétion, grande délétion, duplication, translocation...) est à l'origine de la pathologie chez chaque patient. Un conseiller génétique est employé pour anonymiser,

1. Responsable du Registre International du Syndrome de Phelan-McDermid et du réseau de données Phelan-McDermid pour la Fondation du Syndrome Phelan-McDermid.
2. Doctorante en Sciences de la Vie - Neurosciences, MUR U930, Inserm-Université de Tours
3. Fondatrice de la Mission Inserm associations, ingénieure de recherche Inserm retraitée et membre du réseau ScienSAs' de l'InsermParent, Membre du Conseil Scientifique de l'ARAPI



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

conserver et traiter les données recueillies (57 types d'informations différentes sont récoltés pour chaque patient). Tous ces éléments sont ensuite entrés dans le registre afin de permettre de faire des liens entre les informations génotypiques (issues des rapports génétiques) et les informations phénotypiques (issues des réponses aux questionnaires). La fondation a d'ailleurs reçu un financement du groupe PCORI (Patient – Centered Outcomes Research Institutes) afin de combiner les données du registre aux dossiers médicaux des patients.

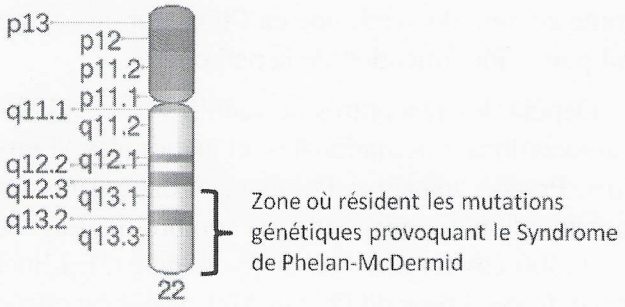


**Fig. 1** – Chromosome 22.

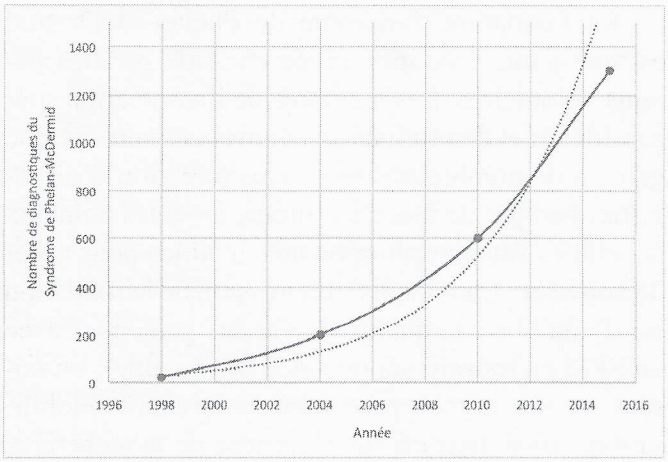


**Fig. 2** – Evolution du nombre de diagnostics du Syndrome de Phelan-McDermid. La courbe en trait plein indique l'évolution réelle et la courbe en trait pointillée représente une évolution exponentielle théorique du nombre de diagnostics posés.

## But et fonctionnement du registre

Le registre a pour but de comprendre la cause sous-jacente du syndrome de Phelan-McDermid ainsi que son phénotype (symptômes). La compréhension du génotype, du phénotype et des mécanismes sous-jacents de la pathologie est essentielle pour la recherche mais également pour l'industrie pharmaceutique afin de développer de nouveaux traitements. Le registre contient de nombreux questionnaires. Il y a plus de 100 questions sur la clinique (Avez-vous des crises d'épilepsies ? Etes-vous autiste ? Avez-vous des reflux gastriques ?...), plus de 100 questions sur le développement (Quand votre enfant a-t-il marché ? Quand votre enfant a-t-il babillé ?...) et plus de 100 questions sur le devenir à l'âge adulte (très important car les adultes avec un SPM peuvent régresser au niveau moteur, cognitif ou communicatif et peuvent également présenter des signes de schizophrénie, de troubles bipolaires, de catatonie...). Quelques questionnaires peuvent être ajoutés à la demande de chercheurs ou d'industriels.

La création de registre sur les pathologies est habituellement effectuée par des chercheurs ou des instituts de recherche. Si la fondation SPM a décidé de créer ce registre, c'est parce que les membres de la fondation disposent de plusieurs éléments à leur actif facilitant cette démarche. Tout d'abord, les membres de la fondation sont également parents de patients avec un Syndrome de Phelan-McDermid, ils connaissent donc les familles diagnostiquées et ont à la fois, leur confiance et leur contact. De plus, ils ont de bonnes relations avec les chercheurs et connaissent particulièrement bien la pathologie.

Lorsque les familles acceptent de faire partie du registre, elles répondent à huit questions (Partageriez-vous vos données ? Etes-vous intéressés pour participer à des essais cliniques ?...) dans le formulaire de consentement qui définissent clairement dans quelles mesures elles décident de partager leurs données et si elles sont d'accord pour être recontactées. Si les familles donnent leur accord pour tout, cela signifie qu'elles acceptent d'être recontactées (par la fondation uniquement), que les données récoltées soient partagées, qu'elles s'engagent à effectuer une mise à jour annuelle de ces données et qu'elles acceptent d'être informées des opportunités de recherche ou d'essais cliniques. La majorité des familles du registre donne son consentement pour la plupart des questions. A titre d'exemple, 97 % des familles répondent « oui » aux deux questions précédemment citées.

## Avantages du registre

Ce registre international bénéficie à trois groupes de personnes : les familles, les chercheurs et les industriels.

Pour les familles, le principal intérêt repose dans



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

le fait de maximiser la quantité de données sur le Syndrome de Phelan-McDermid tout en réduisant le temps de participation puisqu'il n'est plus nécessaire de répondre aux mêmes questions de manière répétitive pour différents protocoles de recherche. De plus, les familles retirent un bénéfice direct puisqu'elles peuvent consulter des graphiques dans lesquels les réponses aux questions sont agrégées et ainsi noter rapidement où se situe leur enfant. Les données sont donc plus facilement consultables que lors d'un protocole de recherche conventionnel (pas besoin de payer pour avoir accès à l'article scientifique) et elles peuvent, de plus, être partagées avec le médecin de l'enfant. Enfin, c'est un moyen facile pour les familles de s'engager et de commencer à participer à la recherche.

Pour les chercheurs, le registre permet d'accéder gratuitement à des questionnaires complets remplis par des familles déjà recrutées et incluses. Tous ces éléments déjà prêts qui leur sont fournis, font gagner du temps aux chercheurs. De nouveaux questionnaires peuvent aussi être ajoutés à la demande de chercheurs. Une période d'embargo est alors mise en place pendant laquelle il n'y a que le chercheur à l'origine de l'étude qui puisse accéder aux données. Après ce délai, les données deviennent la propriété de la fondation qui peut les partager avec d'autres chercheurs.

Pour les industriels, il existe deux avantages. Tout d'abord, ils bénéficient d'une liste de personnes potentiellement intéressées pour participer à leurs essais cliniques grâce aux questions posées dans le formulaire de consentement. Ils peuvent également consulter les questionnaires et en faire ajouter tout comme les chercheurs.

**Comment le registre a-t-il été créé ?**

Afin de créer ce registre, les membres de la fondation ont, tout d'abord, dressé une liste de questions/réponses potentielles avant de consulter des chercheurs. Ils ont également dû rédiger des documents officiels tels que le formulaire de consentement... Tous ces éléments ont été testés sur quelques familles.

Une fois la version définitive des questionnaires prête, il a fallu « éduquer » les familles pour qu'elles ne passent pas de questions, qu'elles regardent attentivement dans les dossiers médicaux... Enfin, les données obtenues ont été étudiées afin de modifier les questionnaires pour les rendre plus rapides à compléter et aussi complets et pertinents que possible.

**Quel est le bilan depuis la création du registre ?**

En quatre ans, plus de 800 familles de patients avec le Syndrome de Phelan-McDermid se sont inscrites dans le registre. Ce dernier a d'ailleurs été traduit en plusieurs langues (anglais, français, italien et espagnol) afin de permettre à un maximum de personnes diagnostiquées de pouvoir participer. Une collaboration fructueuse avec les chercheurs a été mise en place et le registre s'est intégré dans un projet de plus grande ampleur où les questionnaires du registre sont associés à des données médicales. La fondation a également commencé une collection d'échantillons biologiques.

Les données des questionnaires ont toutes été transformées pour être utilisables pour la recherche et les familles ont été éduquées et familiarisés avec le milieu de la recherche.

Depuis sa création, les responsables du registre ont appris plusieurs choses. Tout d'abord, le consentement doit être donné de plein droit dès le début et pour cela, il est essentiel que les familles comprennent bien pour quoi elles donnent leur accord. Pour ce faire, il faut simplifier au maximum le formulaire de consentement (huit phrases clés et non huit pages !).

Tous les chercheurs ne font pas nécessairement confiance aux données récoltées mais ceux qui les consultent sont satisfaits de cet arrangement et souhaitent disposer de plus de données.

La collecte des données génétiques est très difficile pour certaines familles et pour certains pays (seulement 350 familles sur les 800 ont été capables de fournir leurs données génétiques). Il en est de même pour les données médicales électroniques. Le registre comporte toujours trop de questions, il faut rendre les questionnaires plus courts pour faire gagner du temps aux familles.

Enfin, il est essentiel de noter le bénéfice que les familles de patients tirent de ce registre. Pour eux, la participation au registre et à la recherche est très valorisante. De plus, la consultation des données recueillies via les questionnaires leur a permis d'en apprendre plus sur la pathologie. Elles peuvent donc communiquer sur le Syndrome de Phelan-McDermid et en apprendre plus à leur docteur qui peut alors devenir un meilleur soignant pour leur enfant.

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Références

Site internet de la fondation : http ://22q13.org/j15/



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# L'apport de le Neurogastroentérologie aux maladies psychiatriques

*Conférence de Michel Neunlist* [1] *et Hélène Boudin* [2],
*résumée par Laetitia Roché* [3]

## Introduction

De plus en plus de données, rapportées par les familles de patients et issues de la recherche, confirment une prévalence remarquable des troubles digestifs dans les troubles du spectre de l'autisme. Cette comorbidité témoignerait de l'interaction notable entre le fonctionnement du système digestif et la régulation comportementale, et ouvre la voie à de nouvelles hypothèses de recherche concernant les altérations du développement dans les troubles du spectre de l'autisme.

Les fonctions du tube digestif et du système nerveux central, respectivement la survie et l'adaptation, en ont fait des structures essentielles au cours de l'évolution. A l'instar des fonctions sensorielles du cerveau, la fonction nutritive du tube digestif lui confère un statut d'interface entre l'environnement extérieur et notre corps. Sur le plan phylogénétique, il apparaît comme le premier « cerveau » ; les organismes pluricellulaires les plus anciens développèrent un tube digestif avec une structure neuronale avant même d'être pourvus d'un encéphale. Malgré son activité autonome, le tube digestif et le système nerveux central ne sont pas isolés l'un de l'autre.

### Le système nerveux entérique

Les fonctions du tube digestif s'organisent autour de la motricité et de l'absorption, deux processus essentiels pour assimiler les aliments. Les différents programmes moteurs permettent en particulier de mélanger les aliments et de les transporter vers les sites d'absorption appropriés au type de nutriments. La motricité du tube digestif apparaît autonome vis-à-vis du système nerveux central, puisque ses cellules conservées en boîte de Petri conservent leur propriété contractile ; mais pas indépendante d'une structure neuronale, car cette fonction disparaît en présence d'une substance neurotoxique. L'absorption est quant à elle assurée par des cellules de l'épithélium intestinal (barrière protectrice et franchissable), si nombreuses que leur surface globale rejoint celle d'un terrain de tennis.

A quoi sert le système nerveux dans le tube digestif ? L'intestin est recouvert de ganglions regroupant plus de 200 millions de neurones, faisant de lui le second organe contenant le plus de cellules nerveuses. Ce système nerveux entérique est une branche du système nerveux autonome, et s'organise en deux réseaux nerveux rassemblant les ganglions : le plexus myentérique qui contrôle l'activité motrice, et le plexus submuqueux qui régule l'activité sécrétoire de la barrière épithéliale. Le système nerveux entérique supervise également la vascularisation du système digestif. Composé à la fois de neurones et de cellules gliales et communiquant avec les mêmes neurotransmetteurs, le système nerveux entérique présente de grandes similitudes avec le système nerveux central.

Les neurones du tube digestif, insérés dans sa paroi, s'organisent en circuits complexes pour assurer le transport alimentaire. Les cellules entéroendocrines de la muqueuse épithéliale détectent en premier les signaux mécaniques et chimiques dans la lumière intestinale ; en réponse à ces stimuli, elles libèrent des molécules qui, d'une part remplissent un rôle de neurotransmetteur en activant les neurones sensoriels entériques qui projettent juste sous la muqueuse, et d'autre part agiront en tant qu'hormone grâce à leur libération dans la circulation sanguine. Ces neurones sensoriels, insérés dans la paroi du tube digestif, activent parallèlement deux voies neuronales : l'une libère de l'acétylcholine déclenchant l'activité contractile, l'autre projette dans la direc-

1. directeur de l'Unité de Neurogastroentérologie, UMR INSERM U913 - Institut des Maladies de l'Appareil Digestif - CHRU de Nantes
2. chargée de recherche, UMR INSERM U913 - Institut des Maladies de l'Appareil Digestif - CHRU de Nantes
3. Psychologue, Dr en Neurosciences



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

tion descendante et libère des myorelaxants. Il y a donc contraction en amont et relaxation en aval du bol alimentaire, permettant son avancée dans le tube digestif. Précisons également que des terminaisons du nerf vague, qui assure une communication bidirectionnelle entre le tube digestif et le cerveau, sont elles aussi activées par les molécules diffusées par les cellules entéroendocrines.

Au cours de l'embryogénèse, le système nerveux entérique ne naît pas dans le tube digestif ; ses cellules émanent des crêtes neurales, mais elles s'en détachent très tôt pour arriver à l'entrée du tube digestif et migrer sur sa longueur. Dès sept semaines de développement, la colonisation est totale. Le système nerveux entérique serait la structure neuronale la plus précoce et la plus mature à la naissance.
Bien qu'il soit déjà fonctionnel, son développement n'est pas complètement achevé, le laissant encore sensible aux effets de l'environnement post-natal. Les expériences menées chez l'animal à cette période ont révélé que ce système connaît de grandes modifications morphologiques et chimiques associées. Au moment du sevrage par exemple, la quantité d'acétylcholine augmente et la motricité du tube digestif se développe, des modifications cohérentes avec le changement de régime alimentaire.

**Le microbiote intestinal**

En plus du système nerveux entérique, le fonctionnement du tube digestif s'appuie sur le microbiote intestinal (ou flore intestinale), soit l'ensemble des micro-organismes vivant dans le tube digestif, dont une grande variété de bactéries. Sa principale fonction connue est la transformation de la nourriture ; pourtant, ce microbiote module aussi l'activité du tube digestif et agit sur le cerveau, et participe à l'interaction entre l'expression des gènes et notre environnement. La nature de notre microbiote revêt ainsi une importance particulière au cours des périodes de développement.

L'organisation du système nerveux entérique est sous contrôle génétique, mais pas uniquement : le microbiote, par la spécificité du type de bactérie et leur localisation, en est un acteur majeur.
Durant la première année de vie, la flore intestinale se développe et se diversifie, jusqu'à atteindre une stabilité au cours de la troisième année ; par la suite, elle connaît peu d'évolution (hors antibiothérapie) jusqu'au vieillissement, où sa diversité s'appauvrit.
Pour étudier les effets du microbiote sur le système nerveux entérique, les chercheurs ont développé plusieurs modèles animaux (souris) privant les individus soit de leur propre microbiote (tube digestif stérile à la naissance et nourriture stérile uniquement), soit du microbiote maternel pendant la gestation. Une première étude, utilisant le modèle privatif du propre microbiote, montre que la vie reste possible mais que le développement s'avère difficile : la vascularisation est plus faible, le système immunitaire est moins développé, et les neurones sont moins nombreux. D'un point de vu fonctionnel, l'impact de la privation de microbiote pendant le développement se manifeste par une maturation moins rapide de la motricité du tube digestif. L'introduction d'une flore intestinale chez ces animaux permet notamment une normalisation du nombre de neurones.

Le microbiote a à sa disposition deux moyens de communication avec le système nerveux entérique.
Premièrement, la barrière épithéliale du tube digestif peut être franchie par des métabolites et des composés bactériens. Ce mode de communication implique des récepteurs TLR4 à la surface des neurones, qui détectent la présence de bactéries et dont l'activité électrique traduira leur encodage. De cette manière, la flore intestinale module les fonctions digestives.
Deuxièmement, les produits de la transformation des aliments (donc indirectement le type de régime alimentaire) modulent la fonction digestive par un effet sur le système nerveux entérique. Par exemple, une alimentation dont la digestion produit une grande quantité de butyrate (acide gras à chaine courte) s'accompagne d'une augmentation du nombre de neurones cholinergiques (utilisant l'acétylchonie comme médiateur), et conséquemment d'une accélération du transit. Grâce à des modèles animaux, il a aussi été montré que le butyrate favorisait la maturation du transit [1]. Certains médiateurs bactériens influencent donc la plasticité du système nerveux entérique.

**Relations entre système nerveux entérique, microbiote et cerveau**

Neurones, cellules gliales, neuromédiateurs et barrière physiologique franchissable (respectivement épithélium intestinal et barrière hémato-encéphalique), les systèmes nerveux entérique et central possèdent une grande similitude organisationnelle. Au vu de leurs nombreux points communs, les chercheurs ont émis l'hypothèse que le tube digestif pourrait être une sorte de miroir des phénomènes se produisant dans le cerveau.
Une étude, utilisant le modèle animal avec privation



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

du microbiote maternel, a montré que la fermeture de la barrière hémato-encéphalique de l'embryon se trouvait retardée. Le microbiote maternel participe donc lui aussi à la maturation cérébrale de l'embryon, mais via quel médiateur ? Le butyrate, produit de la digestion dont l'effet sur le système nerveux entérique a été évoqué précédemment, constitue un candidat potentiel car les résultats d'une autre étude ont montré que la fermeture de la barrière hémato-encéphalique était accélérée en sa présence.

Le microbiote ayant donc un effet sur le développement du système nerveux central, se pourrait-il qu'il exerce une influence sur le comportement ? Reprenant le modèle animal de privation du propre microbiote, des chercheurs ont mesuré l'exploration (longueur du trajet) de la cage par les animaux : alors que les individus contrôles cessent d'explorer au bout d'un certain temps, les animaux sans microbiote poursuivent bien plus longtemps [2]. L'hypothèse explicative est que ce comportement résulterait d'une recherche de nourriture en plus grande quantité pour pallier aux besoins alimentaires supérieurs des animaux sans flore intestinale. La même étude rapportait aussi une réduction de l'anxiété chez ces animaux, probable facilitateur de ce comportement exploratoire particulier.
Les mêmes effets sont observés chez des animaux normaux avec une antibiothérapie n'agissant que sur le microbiote, et se révèlent réversibles après arrêt du traitement.
L'hypothèse neurobiologique sous-tendant ces résultats serait une modification de l'expression du Brain Derived Neurotrophic Factor (le facteur neurotrophique dérivé du cerveau est une protéine facteur de croissance) dans deux régions cérébrales : une augmentation dans l'hippocampe, impliqué dans la mémoire et le comportement exploratoire, et une diminution dans l'amygdale, en lien avec l'anxiété.

Dans un autre cadre expérimental, l'équipe de Collins opéra un transfert de flore intestinale entre des individus appartenant à une souche de souris au comportement agressif et des individus d'une souche « timide ». Un changement de comportement s'observe : les souris « agressives » adoptent les comportements des souris « timides », et vice et versa versa [3].

Les résultats de ces études, mettant en exergue les similitudes et les relations entre le tube digestif et le cerveau, motivent les recherches sur le système nerveux entérique et le microbiote dans les maladies et troubles qui affectent le système nerveux central.

**Application dans la recherche sur le trouble du spectre de l'autisme**

L'intérêt pour le trouble du spectre de l'autisme en neurogastroentérologie reste très récent. Pourtant, il existe une forte comorbidité avec des troubles gastro-intestinaux de nature très variée (diarrhées, constipation, ballonnements, douleurs,..) : seuls 19 % des enfants atteints d'un trouble autistique n'ont pas ce type de trouble, alors que leurs frères et sœurs sont 70 % ; si on considère la présence d'au moins deux symptômes gastro-intestinaux, 63 % des enfants avec un trouble autistique sont concernés, contre seulement 11 % de leurs frères et sœurs [4]. Une corrélation entre la sévérité des traits autistiques comportementaux et la sévérité des troubles gastro-intestinaux a également été rapportée.

La perméabilité intestinale semble problématique également ; celle-ci a été étudiée chez des personnes atteintes d'un trouble du spectre de l'autisme et leurs apparentés en leur administrant des solutions contenant deux types de sucres non assimilables, dont la concentration était par la suite mesurée dans les urines. Ces sucres présentent des propriétés différentes, l'un passant entre et l'autre à l'intérieur des cellules, permettant de mesurer les perméabilités paracellulaire et transcellulaire. Chez les enfants atteints d'un trouble autistique, la perméabilité transcellulaire est augmentée, par rapport à leurs apparentés et à des sujets contrôles ; et cette augmentation de la perméabilité se retrouve aussi chez les apparentés par rapport aux contrôles [5]. Ce second résultat témoignerait d'une potentielle fragilité originelle. La perméabilité du tube digestif lui procure un rôle de médiateur entre l'environnement extérieur et notre corps, y compris donc le système nerveux.
Au moins une recherche rapporte que l'exposition des mères à certains polluants pendant la grossesse augmenterait le risque de développement d'un trouble autistique chez l'enfant [6]. Une barrière intestinale plus perméable, susceptible de faciliter l'infiltration de substances nocives, pourrait donc constituer un facteur de risque.

L'examen de la composition du microbiote chez des personnes atteintes d'un trouble du spectre autistique et leurs apparentés révèle une dysbiose : certaines bactéries (bactéroidetes) sont présentes en quantité plus importante que chez des individus contrôles (selon un schéma : personnes atteintes d'un trouble autistique > apparentés > contrôles ) [7]. Or,

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

ces bactéries sont connues pour contribuer à la production de composés aux effets potentiellement délétères sur le cerveau. Cette dysbiose ouvre donc de nouvelles hypothèses étiologiques dans les troubles du spectre de l'autisme.

Pour mieux comprendre le lien entre ces différents symptômes, des modèles animaux de souris ont été développés par la recherche expérimentale afin d'étudier les relations entre le microbiote, la perméabilité intestinale et les symptômes des troubles du spectre de l'autisme.

En 2013, l'équipe de Mazmanian a développé un modèle animal de souris pour étudier les effets d'une inflammation pendant la gestation sur le développement de la progéniture [8]. Les conséquences sur la descendance étaient des comportements stéréotypés et une diminution des interactions sociales, ainsi qu'une dysbiose intestinale prononcée (dont une augmentation des bactéroides), en comparaison à des individus contrôles. De plus, la gravité de la dysbiose était corrélée à une augmentation de la perméabilité intestinale.

Dans une autre étude, les chercheurs ont modifié la composition bactérienne dans le tube digestif de souris saines, en augmentant la proportion des bactéroides et en diminuant celle des proteobacteria. Cette manipulation du microbiote entraînait les mêmes anomalies comportementales et de la perméabilité intestinale que dans l'étude précédente. L'injection à ces animaux de la souche bacteroides fragilis (connue pour soigner les troubles gastrointestinaux) a permis, d'une part de rétablir la perméabilité, et d'autre part de diminuer la fréquence des comportements stéréotypés ; cependant, le comportement social n'était pas rétabli. Cet effet différentiel suggère que, dans ce modèle animal, les mécanismes impliquant l'axe « intestin-cerveau » à l'origine des symptômes ne sont pas les mêmes pour les interactions sociales et les comportements stéréotypés. Cette recherche met en évidence une corrélation entre la physiologie digestive et le comportement d'une part, et un rôle de régulateur du microbiote intestinal sur les fonctions digestives et certains comportements.

Un travail scientifique récent [9] s'est centré sur la mutation de la protéine CHD8, impliquée dans le développement précoce, à partir de laquelle les chercheurs ont isolé un sous-groupe de patients atteints d'un trouble du spectre de l'autisme, caractérisé par une macrocéphalie associée à des troubles gastro-intestinaux. La mutation a été reproduite dans un modèle animal de poissons zèbres. Les animaux avaient des anomalies cérébrales dont une altération des trajets des axones, une moins grande quantité de neurones dans le système nerveux entérique, ainsi que des troubles du transit. Il s'agit de la première mise en évidence d'un parallèle entre anomalies du développement cérébral et anomalies du développement du système nerveux entérique, dans un trouble neurodéveloppemental.

**Perspectives**

Actuellement, l'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, en collaboration avec le groupe de M. Leboyer (INSERM U955 de Psychiatrie Translationnelle), développe un projet sur l'étude de l'axe cerveau-intestin/microbiote-immunité dans les troubles du spectre de l'autisme. Un premier objectif de cette étude est de caractériser un sous-groupe de patients avec autisme présentant des atteintes à la fois comportementales, immunitaires et digestives. La comparaison du phénotype de ces patients, incluant le profil de leur microbiote, à une population contrôle et de patients atteints d'autisme mais sans troubles immunitaire et digestif devrait permettre d'identifier des biomarqueurs de la maladie. Un deuxième objectif est d'étudier la capacité du microbiote de ces patients à reproduire, chez l'animal, les anomalies gastrointestinales et comportementales et d'identifier des métabolites bactériens potentiellement impliqués. Ce projet bénéficie d'un soutien financier de la Fondation pour la Recherche Médicale dans le cadre de son appel d'offre sur les Maladies Psychiatriques.

# Références

[1] Suply, E., De Vries, P., Rodolphe, S., Rozé, J. C., & Neunlist, M. (2010). CL006 - Effets du butyrate sur la maturation colique du raton nouveau-né. Archives de Pédiatrie, 17(6, Supplement 1), 2.

[2] Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., ... Collins, S. M. (2011). The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice. Gastroenterology, 141(2), 599–609.e3.

[3] Collins, S. M., Kassam, Z., & Bercik, P. (2013). The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota : experimental evidence and clinical implications. Current Opinion in Microbiology, 16(3), 240–245.

[4] Horvath, K., & Perman, J. A. (2002). Autistic disorder and gastrointestinal disease. Current Opinion in Pediatrics, 14(5), 583–587.



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

[5] de Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., ... Bravaccio, C. (2010). Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 51(4), 418–424.

[6] Roberts, A. L., Lyall, K., Hart, J. E., Laden, F., Just, A. C., Bobb, J. F., ... Weisskopf, M. G. (2013). Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. Environmental Health Perspectives, 121(8), 978–984.

[7] Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., ... Green, J. A. (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. Anaerobe, 16(4), 444–453.

[8] Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell, 155(7), 1451–1463.

[9] Bernier, R., Golzio, C., Xiong, B., Stessman, H. A., Coe, B. P., Penn, O., ... Eichler, E. E. (2014). Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. Cell, 158(2), 263–276.

Pour prolonger :
Denjean, C. (réalisatrice). (2014). Le ventre, notre deuxième cerveau [Film documentaire]. Issy les Moulineaux, France : ARTE ÉDITIONS.

■



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Mouvements anormaux psychomoteurs (stéréotypies, tics, TOC) : de la phénoménologie à la physiopathologie

*Conférence de Pierre Burbaud* [1],
*résumée par Laetitia Roché* [2]

## Introduction

Les mouvements répétitifs et stéréotypés, constitutifs d'un des deux axes symptomatologiques majeurs des troubles du spectre de l'autisme, appartiennent à la classe des syndromes psychomoteurs [1], les associant plus particulièrement aux tics et aux Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC). Il est parfois ardu de différencier ces trois syndromes et l'application de la phénoménologie, qui vise l'analyse directe de l'expérience vécue par le sujet, à la clinique de ces mouvements anormaux nécessite une grande subtilité éthologique. Le répertoire comportemental, les attitudes, la gestuelle des humains présentent une importante variabilité interindividuelle qui suffit à différencier les personnes, au contraire des espèces animales aux comportements routiniers. Cette importante variabilité comportementale chez l'humain se reflèterait dans la spécificité de notre cerveau. D'une part, la proportion de notre cortex cérébral est particulièrement importante comparée à d'autres espèces. D'autre part, les neurones du striatum humain, constitué du putamen (fonctions motrices), du noyau caudé (fonctions cognitives) et du striatum ventral (émotions), ont chacun des milliers de connexions avec le cortex et les autres noyaux centraux. Cette structure sous-corticale, appartenant aux ganglions de la base, participe à la mémoire procédurale et au développement des habitudes, via sa place dans les boucles fonctionnelles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales qui régulent nos comportements.

## Classification et descriptions

Les troubles psychomoteurs chez l'enfant peuvent être organisés en trois catégories [1] :

1. le syndrome hypokinétique se manifeste par un trouble de l'initiation des routines (ex : la maladie de Parkinson) ;
2. le syndrome hyperkinétique est caractérisé par une dystonie, une chorée, une dyskynésie (considérées comme de « vrais » mouvements anormaux, non observables chez un sujet en bonne santé) ;
3. les mouvements psychomoteurs anormaux, qui rassemblent les stréréotypies, les tics et les TOC (pour leur composante de compulsion), se manifestent par la production de mouvements appartenant au répertoire normal, mais dont l'apparition est excessive et inadaptée au contexte.

À ces trois classes de syndromes, s'ajoutent les dyspraxies développementales et les troubles de la dominance latérale qui ne seront pas davantage évoqués.

Les mouvements psychomoteurs anormaux se différencient des syndromes hypo- et hyperkinétiques, du fait qu'ils soient plus ou moins incontrôlables par la volonté, qu'ils soient fortement influencés par l'état émotionnel et le contexte, par leur présentation hétérogène, et par ce qui semble être une fonction d'évacuation de tensions internes. Leurs sémiologies sont à la fois souvent intriquées, les trois types pouvant coexister chez une même personne, et difficiles à différenciées. Ces syndromes trouvent tous leur origine dans une altération du fonctionnement des ganglions de la base.

Les Tics (décrits pour la première fois par Gilles de la Tourette) sont des mouvements et/ou des émissions vocales soudains, brefs, intermittents, répétitifs, involontaires, impulsifs, parfois violents ; ils

1. Professeur de Physiologie, neurologue, chef du service de Neurophysiologie Clinique et d'Explorations Fonctionnelles du système Nerveux CHU de Bordeaux, chercheur à l'UMR 5293, CNRS-Université de Bordeaux
2. Psychologue, Dr en Neurosciences



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

sont peu ou prou contrôlables et leur production donne au sujet le sentiment de libérer une tension interne. Ils sont classifiés en tics moteurs simples (clignements, cervicales, tic axial...) et complexes (déambulation, sautillement, stéréotypies...), tics graphiques, tics vocaux simples (raclement, toux, crie, aboiement...) et complexes (répétitions par écholalie ou palilalie, coprolalie), les automutilations (tricotillomania, doigt dans l'œil, secousse du chef, piqûre, brûlure...). La présence d'automutilation est corrélée avec la sévérité globale des tics et les comorbidités psychopathologiques, telles que des antécédents de TDAH.

Ces mouvements sont présents dans toutes les cultures, chez 5 % des hommes, un peu moins chez la femme ; 1 % chez les enfants en scolarité classique, et jusqu'à 8 % chez les enfants suivant une éducation spécialisée.

Les tics apparaissent en général autour de 5-6 ans avec des tics moteurs ; la sévérité maximale est atteinte entre 10 et 20 ans ; puis, pour 80 % des individus touchés, ils disparaissent ensuite. Ces mouvements pourraient donc signer un trouble de maturation.

Les tics se caractérisent par la possibilité de leur suppression sous l'effet de la volonté, leur suggestibilité, la sensation d'un sentiment prémonitoire rapporté par les personnes atteintes, leur augmentation sous l'effet du stress et des émotions, et à l'inverse leur diminution lorsque la personne est concentrée ou en train de réaliser une activité plaisante.

Un spectre clinique regroupe les tics, le TDAH (80 % des enfants ayant des tics présentent cette comorbidité) et les TOC (30 à 40 %), mais aussi d'autres troubles du développement, par exemple l'autisme [2]. Les patients présentent parfois des comportements psychopathiques, mais l'hétéroagressivité reste rare. Une atteinte de l'humeur peut également être remarquée en fonction de la sévérité du trouble.

Les TOC associent des obsessions et des compulsions (comportements répétitifs ou actes mentaux), ces dernières ayant pour finalité de gérer l'anxiété générée par les premières. Il existe une large variété de thématiques obsessionnelles (agressive, sexuelle, somatique, contamination, symétrie, propreté, religieuse...) associées à des compulsions spécifiques (comportements de vérification, en grande majorité). Suivant la sévérité, le patient peut consacrer plus de quatre heures dans la journée à l'assouvissement de ses compulsions.

Les particularités cognitives de ce syndrome comprennent une réduction de la flexibilité cognitive, une inhibition comportementale, un processus de détection des erreurs exagéré, et des troubles émotionnels associés aux processus de récompense.

Ces troubles essentiellement chroniques touchent 2-3 % de la population générale (vie entière), autant les hommes que les femmes. Ils apparaissent pendant l'enfance ou à l'adolescence.

Les Stéréotypies peuvent être des attitudes, comportements, gestes répétitifs sans signification apparente, mots reproduits inlassablement ; avec une distinction classique entre stéréotypies gestuelles et verbales.

Les stéréotypies primaires, c'est-à-dire présentes au cours du développement psychomoteur typique (pianotage, balancement de la main, ouverture/fermeture de la main...), se manifestent chez au moins 3-4 % des enfants et auraient une prédisposition génétique. Ces mouvements durent de quelques secondes à plusieurs minutes, sont fréquents et peuvent disparaître sous l'effet d'un stimulus ou d'une distraction. Ces stéréotypies primaires apparaissent avant l'âge de trois ans, et se prolongent à l'adolescence. Les enfants rapportent parfois une sensation de plaisir à l'exécution, mais n'en ont pas conscience la plupart du temps (à la différence des TOC, il n'y a pas de sensation de besoin). Elles sont fréquentes, notamment s'il y a une comorbidité avec un TDAH, des tics, ou TOC.

Les stéréotypies secondaires se présentent principalement dans les troubles du spectre de l'autisme, la surdité, les troubles de la vision, le syndrome de Rett. Leur intensité et leur fréquence sont beaucoup plus importantes que pour des stéréotypies primaires. Elles sont d'autre part régulièrement associées à des altérations cognitives, par exemple dans le trouble du spectre de l'autisme et le syndrome de Rett (absentes dans les tics et TOC).

**Physiopathologie**

La ressemblance sémiologique superficielle entre les trois catégories de mouvements psychomoteurs anormaux s'accompagne d'une similitude physiopathologique, qui trouve son origine dans les boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales régulant le fonctionnement de l'ensemble du cortex frontal, et par conséquent nos comportements. Ces boucles fonctionnelles peuvent être divisées en trois circuits principaux :

— le circuit des comportements habituels et des

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

routines semi-automatiques implique le putamen et ses projections vers l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur latéral,
— le circuit des comportements dirigés vers un but met en jeu le noyau caudé et des projections vers la partie ventro-médiane du cortex préfrontal,
— le circuit du système limbique dont le point d'entrée est le striatum ventral, qui reçoit des projections de l'amygdale, de l'hippocampe et de l'aire tegmentale ventrale, projette lui-même vers le cortex cingulaire antérieur et le cortex orbitofrontal médian.

L'étude expérimentale chez le singe révèle qu'en fonction de la région cérébrale ayant reçu une injection de bicuculline, une substance à l'effet excitateur important, les manifestations comportementales induites diffèrent [3] : l'injection dans le putamen générait des secousses musculaires, celle dans le noyau caudé déclenchait une hyperactivité, celle dans la partie limbique déclenchait des stéréotypies. Ces résultats illustrent bien la description des trois circuits qui, bien qu'appartenant à un même réseau global, régulent des dimensions différentes du comportement.

Comment ces circuits (celui du putamen impliqué avec les automatismes ; celui du noyau caudé en lien avec le contrôle de l'activité dirigée vers un but ; la partie limbique engagée dans l'état émotionnel et les processus de récompense) se trouvent-ils impliqués dans la physiopathologie des tics, TOC et stéréotypies ? Les anomalies éventuelles sont-elles les mêmes pour les trois catégories de mouvements psychomoteurs anormaux ?

*Physiopathologie des tics.* Une étude en imagerie dans le syndrome de Gilles de la Tourette s'est penchée sur la comparaison de l'épaisseur corticale (où se situent les corps cellulaires des neurones) entre une population de patients présentant des tics simples et des patients présentant des tics complexes par rapport à un groupe de sujets témoins. Les résultats indiquent un amincissement au niveau du cortex sensori-moteur primaire dans les tics simples par rapport aux sujets témoins, alors que pour les tics complexes la différence s'observe dans les cortex pariétal inférieur, prémoteur, préfrontal, et orbitofrontal [4]. L'approche en tractographie cérébrale (imagerie des fibres de substance blanche) montre également des connexions différentes entre le putamen, le noyau caudé, le thalamus et le cortex ; le pattern semble plus important chez les patients que chez les sujets témoins. L'imagerie fonctionnelle révèle aussi une perturbation des connexions entre le cortex (circuits sensori-moteur, associatifs) et les ganglions de la base dans ce syndrome. Au vu de ces résultats et du rôle du striatum dans la mémoire procédurale et la régulation des activités automatiques, les routines comportementales inopinées caractérisant le syndrome Gilles de la Tourette seraient générées par un retard de maturation (disparition à l'âge adulte) des connexions cortico-striatales.

*Physiopathologie des TOC.* Les troubles émotionnels associés aux processus de récompense rencontrés dans ce tableau clinique permettent de faire l'hypothèse d'un dysfonctionnement du circuit limbique (incluant le striatum ventral), mettant en jeu les cortex orbitofrontal et cigulaire antérieur. Ceci semble être confirmé par les études en imagerie [5] qui révèlent un amincissement cortical au niveau du cortex orbitofrontal et un épaississement du thalamus chez les patients comparés à des individus témoins. L'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (réalisée au repos) montre une diminution de l'activité au niveau du réseau dorsal, passant par le cortex préfrontal, et une augmentation de l'activité au niveau du striatum, en particulier sa partie limbique (striatum ventral). Un modèle animal a été développé chez le singe [6], grâce à des injections de bicuculline dans deux régions du thalamus : le noyau ventral antérieur et le noyau médian dorsal, tous les deux relais des projections du striatum vers les cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal. L'injection dans le noyau ventral antérieur déclenchait des répétitions de comportements inhabituels et très spécifiques (toilettage, manipulation de jouets, recherche fine de nourriture...) ; alors que l'injection dans le noyau médian dorsal générait un type d'attaque de panique. Ainsi, dans les TOC, les deux circuits principalement impliqués seraient les boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales qui passent par les cortex orbitofrontal et cigulaire antérieur.

*Physiopathologie des stéréotypies.* Il existe peu de données. Dans les formes simples, quelques altérations fonctionnelles dans le striatum sont rapportées, mais le plus souvent il n'y a pas d'anomalie mise en évidence. Dans l'autisme, l'expression de stéréotypies semble positivement corrélée au volume du cortex frontal, et négativement corrélé avec les volumes des lobules 6 et 7 du cervelet [7]. Aucune explication de l'implication de ces régions cérébel-



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

leuses dans l'étiologie des troubles autistiques n'a encore été validée.

| | Tics | TOC | Stéréotypies |
|---|---|---|---|
| **Clinique** | | | |
| Age de début | 5-7 ans | Adolescence et enfance | Avant 3 ans |
| Installation | Rapide | Progressive | Primaire ou secondaire |
| Pattern | Apparition brutale, contexte émotionnel, fluctuant | Intermittent, dimension cognitive, lié à l'environnement | Continu, pas de dimension émotionnelle, pattern fixe ou rythmique |
| Localisation | Face, tronc | Mains | Diffus |
| Evolution | Très fluctuante | Chronique | Chronique |
| **Physiopathologie** | | | |
| Implication des boucles cortico- | Circuits impliquant le putamen | Circuit limbique impliquant le striatum | Circuit limbique serait prépondérant |

**Fig. 1** – Synthèse clinique et physiopathologique.

## Conclusion

En résumé, tics, TOC et stéréotypies peuvent êtres associés dans le cadre d'un même trouble, et il est parfois difficile de les différencier bien qu'ils aient des caractéristiques propres. La physiopathologie des tics et des TOC partage l'implication de boucles cortico-sous-corticales associant des régions du cortex frontal et des ganglions de la base, mais témoigne de spécificités quant aux circuits impliqués ; les particularités neurologiques qui sous-tendraient les stéréotypies restent quant à elles encore à expliquer.

# Références


[1] Albaret, J.-M. (1993). Troubles psychomoteurs chez l'enfant. Encyclopédie Médico-chirurgicale. http ://www.em-consulte.com/article/1752/troubles-psychomoteurs-chez-l-enfant

[2] Fourneret, P., Desombre, H., & Broussolle, E. (2014). Des tics moteurs au syndrome de Gilles de la Tourette : données actuelles, comorbidités et principes de prise en charge thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent. Archives de Pédiatrie, 21(6), 646–651.

[3] Worbe, Y., Baup, N., Grabli, D., Chaigneau, M., Mounayar, S., McCairn, K., ... Tremblay, L. (2009). Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991), 19(8), 1844–1856.

[4] Worbe, Y., Gerardin, E., Hartmann, A., Valabrégue, R., Chupin, M., Tremblay, L., ... Lehéricy, S. (2010). Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. Brain : A Journal of Neurology, 133(Pt 12), 3649–3660.

[5] Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science, 195(5), 393–402.

[6] Rotge, J. Y., Aouizerate, B., Amestoy, V., Lambrecq, V., Langbour, N., Nguyen, T. H., ... Guehl, D. (2012). The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder : an experimental study in the monkey. Translational Psychiatry, 2, e161.

[7] Kates, W. R., Mostofsky, S. H., Zimmerman, A. W., Mazzocco, M. M., Landa, R., Warsofsky, I. S., ... Reiss, A. L. (1998). Neuroanatomical and neurocognitive differences in a pair of monozygous twins discordant for strictly defined autism. Annals of Neurology, 43(6), 782–791.


■

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

# Table ronde : Interactions des associations de familles et de la recherche, un compagnonnage vivant et fructueux.

*Participants : Catherine Barthelemy [1], Michel Favre [2], Danièle Langloys [3], Florent Chapel [4], Christine Meignien [5], Christel Prado [6].*

*Animation et résumé : Dominique Donnet-Kamel [7].*

## Introduction

C'EST le thème de la recherche qui réunit, pour cette université d'automne 2015, les associations de familles et l'Arapi. Préparée à l'avance avec chacune d'entre elles, le déroulé de la table ronde s'est attaché à rendre compte, dans une première partie, de l'expérience des associations dans leurs stratégies spécifiques, les attentes et les questions des familles vis-à-vis de la recherche et les difficultés qu'elles rencontrent dans les interactions avec les équipes de recherche. Dans une seconde partie, les membres de la table ronde ont abordé les questions de recherche d'un point de vue prospectif, la place des familles dans l'organisation des recherches, l'intérêt des approches neurodéveloppementales. Enfin, regrettant consensuellement que les plans autisme n'aient pas suffisamment donné de place à la recherche, les membres de la table ronde échangent leur réflexion sur les orientations et les pistes à venir.

## Articulation entre réflexion stratégique de l'Unapei et son ouverture à la recherche

C'est récemment que l'Unapei a considéré la recherche comme une dimension importante de sa stratégie, inscrite dans son projet associatif en 2013, indique Christel Prado. Historiquement, les parents qui ont constitué l'Unapei en 1947 ne se sont pas positionnés en familles de malades mais en familles de personnes handicapées. Les associations fédérées au sein de l'union ont en conséquence concentré leurs efforts sur la conquête des droits des personnes, la reconnaissance de leur citoyenneté et l'éducation adaptée à la personne à tous les âges de la vie. Les associations ont œuvré pour lutter contre l'exclusion sociale que génère la situation de handicap pour la personne et pour sa famille toute entière. Plusieurs facteurs ont concouru à faire évoluer l'Unapei vers la recherche scientifique et médicale. La loi de 2005 sur le handicap, quoiqu'encore imparfaite dans son application, est presque un aboutissement dans la reconnaissance des droits des personnes. L'Unapei a pu se mobiliser sur d'autres fronts. Elle s'est interrogée sur l'origine des troubles et l'étiologie des différentes formes de déficits intellectuels. Plusieurs étapes ont marqué cette évolution : la première tient à la proximité de l'Unapei avec Alliance Maladies Rares, dont elle est membre fondateur. Les membres de l'Unapei ont constaté que l'arrimage à la recherche des associations sur les troubles syndromiques rares non seulement a fait évoluer les connaissances sur l'étiologie de certains de ces troubles, mais encore, a permis à ces associations de développer d'autres façons de penser l'accompagnement des personnes atteintes, de structurer leurs activités et de promouvoir les modalités nécessaires à cet accompagnement. La seconde tient au rapprochement avec l'Arapi, qui lui a permis une véritable ouverture sur les dimensions médicales et scientifiques liées aux progrès des connaissances sur

1. **arapi**
2. Autisme Europe
3. Autisme France
4. Collectif autisme (intervention écrite)
5. Fédération Sésame Autisme
6. Unapei
7. Fondatrice de la Mission Inserm associations, ingénieure de recherche Inserm retraitée et membre du réseau ScienSAs' de l'InsermParent, Membre du Conseil Scientifique de l'**arapi**



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

le neurodéveloppement, et sur les prises en charges qui en découlent.

Cette ouverture a conduit l'Unapei à dresser un constat sévère : seulement 30% des personnes accompagnées par les associations affiliées à l'Unapei bénéficient d'un diagnostic spécifique. La situation illustre clairement la dynamique d'exclusion des personnes, sur les seules incapacités, sans exploration de l'origine de leurs problèmes. Or elles sont en capacité d'apprentissage, tout au long de leur vie, ce qui représente une composante essentielle de leur maturité. L'Unapei a tiré les conséquences de ce constat, et considère aujourd'hui que cette démarche de diagnostic est une priorité. Dans cette perspective, elle demande à toutes les associations affiliées à l'Unapei de se mobiliser en se rapprochant des professionnels tant médicaux que de recherche et de nouer des partenariats de terrain. Avec d'autres associations, notamment l'Alliance Maladies Rares, elle est à l'origine de la commande par la CNSA d'une expertise collective à l'Inserm sur le déficit intellectuel, pour établir un état des connaissances scientifiques incluant toutes les recherches et des grandes interrogations qui demeurent.

L'Unapei devrait devenir un partenaire essentiel pour les chercheurs. Elle regroupe 550 associations et accompagne 180 000 personnes. Cela représente un réseau constitué qui pourrait donner lieu au développement de cohortes, et de projets de recherche menés en collaboration. Elle représente également une force de médiation et d'accompagnement des familles pour construire des projets.

**Des exemples d'implication des associations dans la recherche**

Autisme Europe est un partenaire de la recherche européenne, indique Michel Favre, et participe à plusieurs projets financés par l'Europe dans lesquels l'association s'implique sur les dimensions d'information auprès des familles. L'Europe, dans le développement de ses programmes de recherche comme « Brainview », encourage cette participation des associations de malades qui est considérée comme un facteur favorable pour obtenir le financement des projets de recherche. Cette participation aux projets s'entend tant au niveau de la gouvernance de ces derniers que dans l'organisation des programmes de travail. Les associations ont un rôle à jouer.

Christine Meignien met en exergue deux exemples qui lui semblent porteurs de bonnes dynamiques dans les interactions entre les associations et la recherche. En premier, elle cite le partenariat qui s'est construit sur la région Centre, où les associations autisme se sont regroupées et dont les relations avec le CRA de Tours, le CHU et les chercheurs créent un espace de dialogue et d'information avec les familles. Le second exemple s'est inspiré de l'équipe de recherche de Bruno Gepner et Carole Tardif qui se sont attachés à décliner les résultats de leur recherche fondamentale sur la sensorialité des personnes autistes, en une application pour le développement d'un logiciel d'aide au déchiffrage des images pour les personnes autistes. Christine Meignien souligne combien les familles sont en attente de ce type d'applications concrètes et saluent la démarche des chercheurs qui s'y attellent. Cet exemple a conduit l'association à s'investir dans une démarche similaire de création d'un logiciel d'aide aux soins somatiques, visant à donner aux personnes la capacité d'identifier l'intensité de leur douleur et de la localiser. Les familles trouvent très naturellement leur place tant en amont du projet que lors des tests.

**Des questions et des attentes**

Danièle Langloys estime qu'il serait fructueux de recueillir les questions des familles et d'étudier ce qui s'échange sur les réseaux sociaux pour mieux les connaitre et les comprendre. Parmi les plus récurrentes sont celles concernant les causes environnementales de l'autisme. De nombreuses questions s'expriment également sur les liens entre la recherche et ce qui peut en découler en termes d'applications concrètes et pratiques. Ce dernier point renvoie au désespoir des familles qui ont des attentes parfois hors normes par rapport à ce que la recherche peut apporter. Elle souligne combien les familles, qui vivent au quotidien avec les personnes, sont en attente des retombées concrètes pour leurs proches et sur le terrain. S'il n'est qu'un exemple à donner, celui des applications et des logiciels montrent à l'évidence qu'il faut s'appuyer sur les recherches les plus fondamentales pour comprendre et développer des outils pertinents sur la manière d'apprendre des autistes. Enfin, on ne peut que constater qu'il n'y a aucune recherche sur les adultes. Quelle recherche serait nécessaire pour rendre leur dignité à ces personnes ?

**Mais aussi des difficultés...**

Les interactions avec la recherche sont nombreuses mais pas sans problème ni difficulté. Danièle

ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

Langloys évoque trois niveaux de difficultés : en premier lieu, les difficultés qu'éprouvent les familles à comprendre la recherche et à identifier comment les pistes de recherche s'articulent les unes par rapport aux autres. En second lieu, le retard phénoménal dans les enseignements universitaires en psychologie par rapport à l'état des connaissances est également vécu comme un paradoxe incompréhensible.

Une autre source de problème tient aux collaborations que les chercheurs établissent avec les familles pour leur projet de recherche. Il s'agit souvent de doctorants qui sollicitent les familles, et qui ne prennent pas le temps d'expliquer en amont pourquoi ils mènent leur projet et, surtout, qui ne font aucun retour d'informations sur les résultats vers les familles. Ces dernières sont fatiguées de ces sollicitations incessantes et déçues du peu de considération que les chercheurs leur portent. « nous ne sommes pas des matériaux » résume leur frustration. Christine Meignien confirme à son tour la frustration des familles vis-à-vis du non-retour d'information des chercheurs vers elles. Elle souligne que les questionnaires et les recherches représentent une investigation dans leur vie privée, ce qui n'est pas neutre dans le ressenti qu'elles en ont et sous-tend l'exigence légitime que les chercheurs soient plus attentifs à leur expliquer leurs hypothèses et l'intérêt des résultats attendus.

**Les familles sont des partenaires et non de simples pourvoyeuses de données**

Catherine Barthélémy exprime son émotion à ce qui vient d'être dit. Elle rappelle qu'en 1983, le Pr Lelord avait impulsé une nouvelle vision en affirmant que la recherche avait pour mission finale d'apporter aux familles de l'aide au quotidien. De ce fait, l'Arapi s'est donnée pour objectifs de s'intéresser avec un esprit critique aux hypothèses des recherches, aux méthodologies et d'interroger les résultats pour les rendre accessibles aux familles. Les hypothèses qui dominaient encore étaient fondées sur l'idée que les mères et les enfants partageaient un inconscient et se rejetaient. Les parents devaient débourser beaucoup d'argent pour paradoxalement se faire « soigner » eux-mêmes. L'Arapi s'est alors attachée à suivre d'autres hypothèses qui se fondaient sur l'exploration du cerveau, des cellules et des protéines ce qui nous permet d'avancer vers de nouveaux traitements médicaux et éducatifs. Or les résultats acquis sont fantastiques. Le partenariat avec les parents a été fructueux et continue de l'être car ils sont bien placés pour poser les bonnes questions : pourquoi un enfant ne se retourne-t-il pas quand on l'appelle, pourquoi un enfant qui a une intelligence très grande n'arrive-t-il pas à apprendre ? Les familles ne peuvent être considérées comme de simples pourvoyeuses de données, elles doivent être partie prenante de la construction du projet. Il y a une valeur d'engagement et de contrat moral dans la collaboration pour les deux parties. Ceci est encore plus vrai pour les applications et leur évaluation. C'est aux familles de dire ce qui marche et ce qui ne marche pas. Il faut bien admettre toutefois qu'il y a très peu de recherche dans ce champ des nouvelles technologies, notamment les logiciels et les applications, qui pourtant intéressent les familles.

**La place des familles dans la recherche**

Depuis l'émergence des termes d'expertise profane pour citer l'expertise des familles, on a en fait peu avancé et celle-ci reste symbolique, regrette Danièle Langloys. Les associations doivent être dans les conseils scientifiques des programmes car les liens entre la recherche et les familles deviennent un enjeu essentiel. Les hypothèses scientifiques se multiplient tant sur l'origine des troubles autistiques, les causes environnementales et les régimes alimentaires, ainsi que sur les nouvelles pistes de prise en charge. Les familles ont beaucoup de mal à se repérer, sont de plus en plus demandeuses d'information et prêtes à faire n'importe quoi. Il serait important de réfléchir à un état de la recherche évolutif dans ces domaines qui s'accompagnerait d'un travail pédagogique sur la recherche elle-même : Comment vient une idée ? Comment se lance-t-on dans une recherche ? quelle est l'utilité d'un protocole de recherche ? Quels sont les biais de sélection ? Comment doit-on lire une publication, où sont les limites d'une étude ? Nous sommes témoins de pratiques qui ne reposent sur aucune preuve et qui ne sont pas sans risques. Il est évident que le temps des familles n'est pas le même que le temps de la recherche, ce qui entraine un risque important de se détourner de la recherche en pensant aller plus vite qu'elle. Pourquoi ne pas imaginer un pool de personnes scientifiques qui pourraient à la fois organiser une veille des publications, une sélection et un travail de vulgarisation ?

**Les troubles du neurodéveloppement**

Toutes les associations manifestent clairement leur intérêt sur l'approche neurodéveloppementale. Danièle Langloys fait référence à l'université d'automne de l'Arapi sur les troubles frontières (2007)



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

qui a été très utile pour introduire cette perspective nouvelle et qui, estime-t-elle, devrait ouvrir une réflexion de fond sur les diagnostics différentiels. Il importe d'entendre ce que les associations de familles observent pour construire différentes cohortes qui intègrent, dans le recueil de données, les critères élargis aux troubles neurodéveloppementaux.

Christel Prado indique l'importance de ces approches neurodéveloppementales pour mieux comprendre ce qui est à l'origine des déficiences intellectuelles. Ce qui l'intéresse dans cette nouvelle perspective c'est l'existence de différentes formes d'intelligence. Elle est consciente que beaucoup de familles tiennent à différencier les troubles de leurs enfants de la déficience intellectuelle. Elle est convaincue, au contraire, qu'il est nécessaire d'aborder toutes ces questions d'un autre point de vue, et d'envisager l'hypothèse qu'il existe des intelligences particulières, et qu'il serait fructueux de réconcilier toutes ces formes d'intelligence. L'Unapei a engagé un dialogue avec des associations d'enfants précoces dans cette perspective qui se révèle très intéressante.

**Le rendez-vous raté de la recherche dans les plans autisme ?**

Florent Chapel, ne pouvant être présent à la table ronde, a envoyé une contribution. Il regrette que la recherche n'ait pas réellement été soutenue dans le plan autisme et constate que l'effort est insuffisant en France pour soutenir la recherche publique, ce qui se traduit pour les équipes de recherche par de grandes difficultés de financement de leurs projets. A ce constat s'ajoute le fait qu'il n'y a pas d'axe autisme dans les laboratoires pharmaceutiques et donc pas de recherche sur les traitements médicamenteux. Les progrès dans les traitements viendront peut être d'autres pathologies. La recherche sur l'autisme a besoin de toutes les disciplines (génétique, imagerie, cognition, pharmacologie, informatique etc.) pour avancer. Sur le modèle de l'Inca (Institut national du cancer), il faudrait envisager et soutenir la création d'une agence de moyens et de programmes sur l'autisme et les troubles du neurodéveloppement. Ce cadre permettrait de définir une politique de soutien à la recherche, un plan de route, quelques axes prioritaires, une évaluation, etc. Evidemment, les associations de familles et la fondation autisme devraient y être associées. Christine Meignien confirme qu'il y a consensus de toutes les associations pour remettre la recherche en avant dans le plan autisme car son rôle est essentiel pour l'évaluation et la formation des acteurs de terrain, sans oublier les recherches en Sciences sociales et humaines. C'est dans l'union et le partenariat que l'on avancera.

Michel Favre rappelle qu'entre 2007 et 2012, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) n'a consacré que 7 millions d'euros en cinq ans à la recherche sur l'autisme, ce qui est dérisoire. Alors que cela était programmé, aucune recherche n'a été financée par le deuxième plan autisme. Face à cette situation, il estime que les solutions pour développer la recherche peuvent venir d'un regroupement des associations pour faire une demande globale, qui porte à la fois sur la nécessité de lancer de nouveaux appels d'offre et aussi pour cibler certains axes. L'ANR et les Instituts Thématiques Multi Organismes (ITMO) devraient prendre une part importante dans le lancement de ces appels d'offre. Il faut souligner l'effort de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) dans la recherche sur le neurodéveloppement. La constitution d'une cohorte nationale pour les familles touchées par l'autisme et autres troubles du neurodéveloppement devrait faire également partie des priorités de la recherche, avec la création de collections de ressources biologiques bien caractérisées d'un point de vue clinique, et qui s'ouvrent à d'autres pathologies psychiatriques incluant la dépression. Le coût de grandes cohortes n'est pas exorbitant. Par exemple, la cohorte i-share qui a recruté 30 000 étudiants sur trois universités françaises, dispose d'un budget de 9 millions d'euros. Or ces cohortes permettent de développer de nombreuses recherches en génétique, en sciences humaines et sociales, sur le suivi des personnes. La cohorte Elena de Amaria Baghdadli au CHU de Montpellier est, de ce point de vue, très porteuse, mais elle devrait être nationale. Il est essentiel que la recherche puisse identifier des marqueurs biologiques dans telle ou telle forme d'autisme, pour déboucher sur des diagnostics précis et de nouveaux traitements. Les recherches en génétique ont beaucoup de choses à apporter. Il semble qu'aujourd'hui 300 gènes sont impliqués dans le développement du trouble autistique, mais leur rôle reste à préciser. Or loin d'être un puits sans fond, ces connaissances génétiques devraient être très porteuses sur l'efficacité de traitements existants ou de nouveaux traitements. Catherine Barthélemy attire toutefois l'attention sur une dimension méthodologique de la recherche actuelle et de sa tendance au grand nombre. Les associations de familles ont un rôle important à jouer



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification

au sein de ces recherches pour interroger les chercheurs : « Que cherchez-vous ? Comment allez-vous analyser les données que vous avez récoltées ? ». Par la suite, il revient aux associations de familles de diffuser l'information.

**Une Fédération de recherche autisme en projet**

Pour conclure la table ronde, Catherine Barthélémy confirme que l'ITMO neurosciences de l'Aviesan (Alliance pour les sciences de la vie et de la santé), qui regroupe tous les instituts de recherche ( Inserm, Cnrs, Cea, Institut Pasteur etc.) ainsi que les universités et les CHU, a décidé de développer un axe fort sur l'autisme. Une première réunion en 2014 rassemblant près de 400 personnes, médecins, chercheurs et familles, a permis de dresser les grandes lignes d'un projet de Fédération de recherche autisme qui s'appuie sur tout le potentiel en recherche de qualité en France. Sa mission est d'impulser des coopérations pour notamment déposer des projets à l'Europe. Elle aura également la mission de promouvoir la recherche sur l'autisme auprès de fondations, telles que la Fondation Orange et la Fondation de France, pour renforcer les financements. Catherine Barthélémy appelle au soutien des associations sur ce projet de fédération afin qu'émerge une dynamique forte en faveur de la recherche sur l'autisme. ■



ARAPI – Licence CC v.4.0 Int.
Attribution – Pas d'Utilisation Commerciale – Pas de Modification