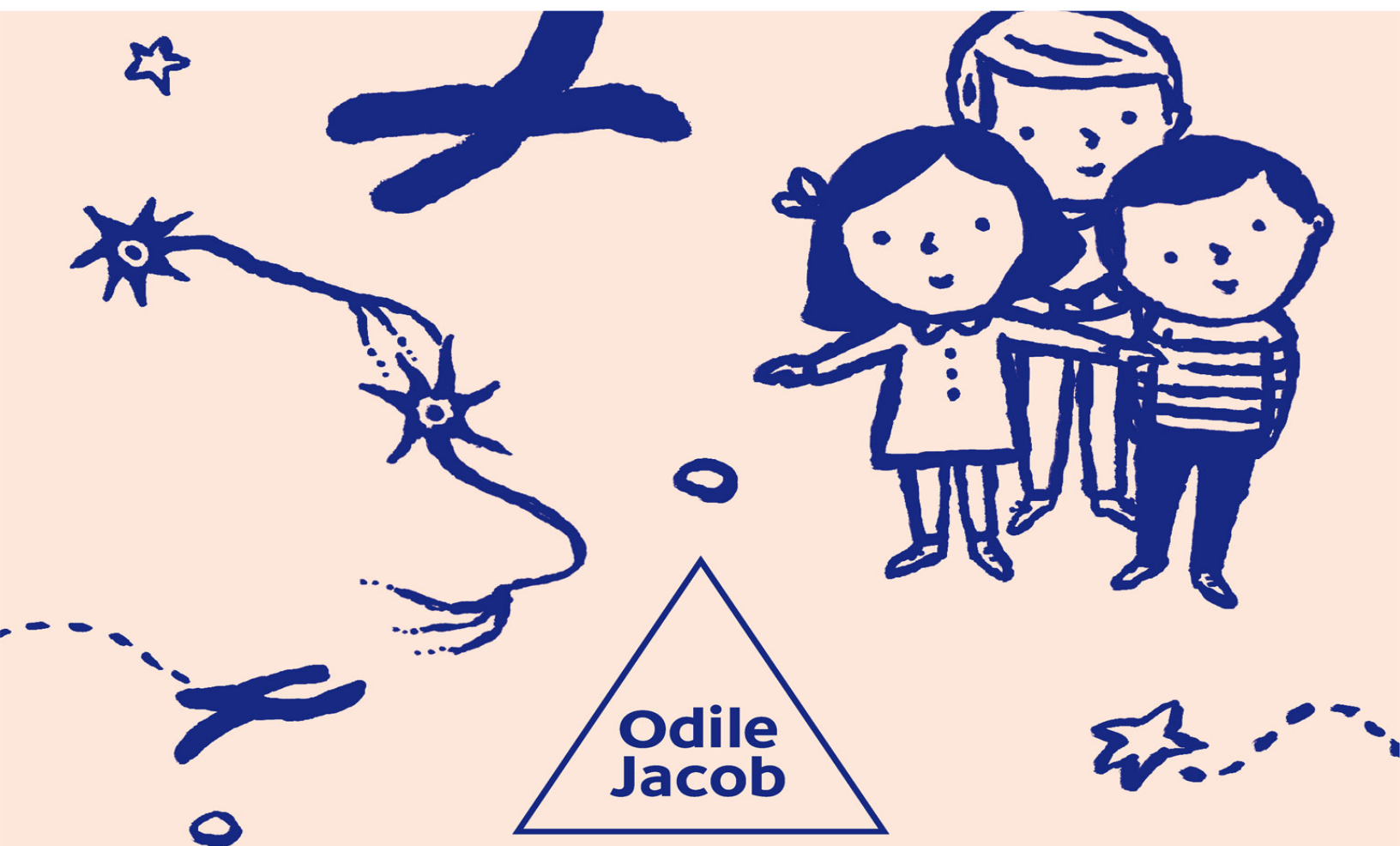


Thomas Bourgeron

# Des gènes, des synapses, des autismes

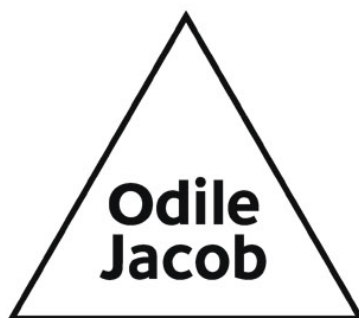


Thomas Bourgeron

# Des gènes, des synapses, des autismes

Un voyage vers la diversité  
des personnes autistes

avec la collaboration de Caroline Brizard





Les droits d'auteur de ce livre seront reversés  
au profit de la recherche sur l'autisme.

© ODILE JACOB, JANVIER 2023  
15, RUE SOUFFLOT, 75005 PARIS  
[www.odilejacob.fr](http://www.odilejacob.fr)

ISBN : 978-2-4150-0391-3

Le code de la propriété intellectuelle n'autorisant, aux termes de l'article L. 122-5 et 3 a, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause est illicite » (art. L. 122-4). Cette représentation ou reproduction donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

*Ce document numérique a été réalisé par [Nord Compo](#).*

# Introduction

« C'est ce que nous pensons déjà connaître qui nous empêche souvent d'apprendre. »

Claude BERNARD.

## *Pourquoi ce livre ?*

Mon laboratoire travaille depuis plus de vingt ans sur l'autisme. Il regroupe des chercheurs bien sûr, mais aussi des cliniciens, pour comprendre comment fonctionne notre cerveau lorsque nous interagissons et communiquons avec autrui et comment ce fonctionnement extraordinaire peut être atypique et parfois altéré. Nous associons également, toujours plus, et on l'espère demain encore mieux, les personnes autistes et les familles pour continuer d'apprendre et de comprendre. Nous sommes convaincus qu'une approche de l'autisme reposant avant tout sur des données scientifiques solides reste la plus fiable et prometteuse pour contribuer au développement de moyens favorisant la qualité de vie de chaque personne autiste et de ses proches.

Il y a quelque temps, je participai au jury d'une thèse soutenue par un étudiant qui avait poursuivi mes recherches sur les maladies mitochondriales. À l'issue de sa brillante présentation, je fais la connaissance de sa mère et de son frère autiste. Nous discutons ensemble sur les avancées de la recherche sur l'autisme. Quelques mois plus tard, cette mère m'appelle. Elle avait appris que son fils autiste était porteur d'une variation génétique, précisément celle du gène *SHANK3*, l'un des gènes que j'avais associé à l'autisme. Je lui communique des informations sur le rôle de *SHANK3* dans le fonctionnement des neurones du cerveau. Je lui dis aussi ma surprise car son fils m'avait semblé beaucoup moins atteint que la plupart des patients porteurs de cette mutation : il parle, alors que généralement ces derniers n'acquièrent pas le langage. Elle m'explique qu'elle l'a beaucoup stimulé, et ajoute : « Si j'avais su que l'autisme de mon fils était génétique, je ne me serais peut-être pas autant battue. Se battre contre le génome me semble perdu d'avance. »

Son commentaire m'a bouleversé car il m'a fait mesurer à quel point le « déterminisme génétique » est enraciné dans nos présupposés sur le génome. Comme si les conséquences d'une variation génétique étaient quasiment impossibles à moduler : « Vous portez une mutation ? Votre destin est scellé. » Je l'affirme, cette idée est fausse. La génétique et l'autisme sont souvent caricaturés et mal compris. Je veux m'adresser à cette mère et à tous ceux qui sont concernés de près ou de loin par l'autisme.

Ce livre illustre donc les relations autrement complexes qui existent entre les gènes, les synapses qui établissent la communication entre les neurones de notre cerveau et les différentes formes d'autisme.

Une dernière clarification s'impose, au cas où un doute se serait installé à tort chez certains d'entre vous. La recherche sur l'« Autisme-S » s'inscrit au cœur d'une science fondée sur un partage des connaissances et des expertises. En tant que généticien qui continue d'explorer des milliers de

gènes, dont plus de 200 ont déjà été identifiés comme étant impliqués dans l'autisme. Mon travail est nécessairement associé à celui de nombreux chercheurs provenant d'autres disciplines. Isoler la génétique des autres domaines de la recherche est dangereux comme d'ailleurs isoler l'effet d'une variation génétique d'un contexte génétique et environnemental. Considérer que la génétique ne joue aucun rôle est aussi faux que de considérer que tout est inscrit dans l'ADN. La génétique n'est pas la science des gènes mais la science de la diversité génétique qui contribue à notre individualité.

## *Livre : mode d'emploi*

Ce livre comporte trois parties.

- **Le diagnostic de l'autisme.** À titre introductif, cette première partie présente l'historique des descriptions de l'autisme ainsi que les critères diagnostiques et les connaissances actuelles sur un ensemble de conditions liées à l'autisme. Elle se conclut sur le tableau des nombreuses tentatives d'explication des causes de l'autisme, bien souvent erronées.
- **La génétique de l'autisme.** Cœur de l'ouvrage, cette partie expose les éléments indispensables pour comprendre le génome, le cerveau humain et leur diversité. Puis nous découvrons l'architecture génétique complexe de l'autisme qui fait intervenir toute une gamme de variations génétiques. Cette partie aborde aussi les hypothèses actuelles sur le fonctionnement du cerveau chez les personnes autistes. En particulier, le rôle majeur des synapses, ces points de contact qui établissent la communication entre les neurones.

- **Accompagner les personnes autistes.** Ce dernier moment du livre introduit les pistes qu'apporte la recherche pour un meilleur accompagnement des personnes autistes et pour une inclusion à part entière dans la société. En annexe, un supplément sur les tests de dépistage, qui dresse le bilan des outils du diagnostic de l'autisme aujourd'hui.

Le livre est fait pour être lu de l'introduction aux perspectives mais je l'ai agencé en prévoyant des petites sections qui vous permettront de retrouver facilement les éléments de réponse à des questions précises. Pour les aficionados des gènes, des synapses ou des autismes, vous avez aussi de nombreuses notes de bas de page et encadrés pour encore plus de détails ! Les notes de fin indiquent les articles et livres de référence ainsi que les sites Internet qui rassemblent les données dont sont issues les informations contenues dans ce livre. Cet ouvrage est dédié à toutes les personnes dans le monde qui s'intéressent à l'autisme.

Pour commencer ce voyage génétique et synaptique vers la diversité de l'autisme, Josef Schovanec, un ami et un voyageur de longue date, a écrit de merveilleux mots de bienvenue.

*« Es war ein buntes Durcheinander / Wie Mäusedreck und Koriander. »*  
[« Ce fut un mélange bigarré, / Telles des déjections de souris avec de la coriandre. »] Ces illustres vers de Heine ouvrent, par une singulière prémonition, l'œuvre de W. Johannsen, botaniste danois tombé dans l'oubli alors même qu'à lui l'un de nos plus ubéreux concepts nous devons, pierre angulaire de notre univers scientifique : celui de gène, de génétique.

Tressant le fil de la sentence du poète <sup>\*1</sup>, l'érudit de Copenhague pose la nouvelle science à laquelle son verbe venait de faire maïeutique comme l'expédient du basculement du chaos scatologique à la perception de l'ordre céleste sous la multiplicité des apparences. Tandis que précédemment de nos abaves <sup>\*2</sup> et visaves <sup>\*3</sup> le legs ne pouvait être pensé



en dehors des brumes et brouées de la race, dorénavant c'est l'esprit de la rigueur qui en fera éclore au langage les feux des ornements. Le sage se doutait-il que c'est précisément aux souris, oui aux plus humbles des mammifères, celles-là mêmes qui souillent la coriandre, que devait échoir la singulière tâche à la caravane de la science de porter le joug ? Car tel précisément de la mélodie du piano de la vie à quatre notes pourrait être le sens : école d'humilité, la génétique gratifie ses sages du don du retrait, tandis que Dame Nature enivre l'esprit de funestes certitudes à qui en ignore les enseignements. Que de fois et en combien d'illustres cénacles fut infligé le déplorable spectacle de l'exposé des supposées vérités génétiques supernelles, huies de la bouche de qui pourtant méconnaît tout de cette science, qu'aux cœurs blessés du présent ouvrage la lecture assurément sera baume. Ami lecteur, c'est en effet avec vos mots et votre vécu que pour une fois un généticien véritable dans les présentes vous fait entendre sa voix, votre voix. Celle qui se fait fontaine de Castalie et humblement murmure que le chant futur du piano de la vie ne saurait se restreindre à une itération de ses quatre touches. Et à qui s'émerveillera qu'en nos temps égotiques encore un illustre auteur puisse à autre que lui-même consacrer les premiers chapitres de son œuvre, résonnera sans doute à travers les siècles le dict du Vieil Enfant Lao Tseu : « Le sage se met en arrière ; il est donc mis en avant. »

Fagotin des scènes du monde, qu'il me soit pardonné de ne pouvoir adjoindre au présent traité quelque parole savante qui en fût digne. Ignorant tout des arcanes de la génétique, je ne puis qu'en admirer les effets, à savoir que de par l'étude incessante de quatre molécules une humanité profonde puisse sourdre. Ami de naguère qui sut passer outre mes vécordies, Thomas Bourgeron m'assut<sup>\*4</sup> que la langue savante des généticiens pouvait être celle des grandes leçons de la vie. C'est peut-être d'elles qu'issirent les paroles du plus illustre des poètes de la Perse,

Sa'adi de Shirâz, desquelles s'orne la tapisserie du bâtiment des Nations unies : « Bani âdam a'zây-e yek digarand / keh dar âfariniesh zeh yek goharand. » [« Les Fils d'Adam organes d'un tout mutuel sont / Car à leur création de l'un ils advinrent. »]

Josef SCHOVANEK, saltimbanque de l'autisme, Université de Louvain.  
Donné sur la route des caravanes, le premier jour de la seconde lune de  
Rabî' de l'an 1444 de l'Hégire.

## PARTIE I

# Le diagnostic de l'autisme

## CHAPITRE 1

# Autisme, vous avez dit autisme-S+ ?

« *You don't have to be handicapped to be different. Everyone is different<sup>\*1</sup> !* »

Laurence KIM PEEK.

Je travaille depuis plus de vingt ans sur l'autisme, et pourtant je ne puis en donner une définition précise, tant les particularités qui le caractérisent sont variées. Certes, les personnes autistes se conduisent toutes de façon notablement atypique, sans pour autant se ressembler. Cet enfant-là semble distrait, trop grave, il répond mal à son prénom, il se passionne pour l'alignement des petites voitures à l'exclusion de tout autre jouet, il s'arrête parfois pour battre des mains comme s'il voulait voler... On parle à son sujet de *troubles de la communication sociale*, d'*intérêts restreints* et de *gestes stéréotypés*. Cet adolescent-ci parle avec difficulté, les tâches quotidiennes comme laver la vaisselle ou s'habiller lui sont compliquées. On dit qu'il présente un *trouble des apprentissages*. Cet autre enfant ne tient pas en place, il passe d'une activité à une autre sans jamais se poser et

épuise ses parents : il est *hyperactif*. Beaucoup de ces êtres un peu à part sont sujets à des crises d'épilepsie.

Notre représentation de l'autisme est souvent caricaturale et réductrice. On pense souvent à des enfants mais il y a aussi des adultes. On se souvient du personnage de *Rain Man* incarné par Dustin Hoffman dans le film de Barry Levinson sorti en 1988 : il connaît par cœur la liste des accidents d'avion par date et par compagnie aérienne, il retient l'annuaire après une simple lecture et excelle au blackjack. Ou de Stephen Wiltshire, cet artiste anglais à la mémoire visuelle prodigieuse, capable de reproduire une ville dans ses moindres détails après l'avoir simplement survolée en hélicoptère. On pense aussi à l'autiste dit Asperger, celui qui parle comme un livre, souvent sur un ton monocorde. S'il rencontre des difficultés à regarder dans les yeux, à comprendre les expressions de votre visage et à se mettre à votre place, il parle plusieurs langues, il mémorise les quarante premiers chiffres après la virgule du nombre  $\pi$  et excelle dans la résolution de certain problème de logique.

En revanche, on représente plus rarement les personnes autistes en grande difficulté, souffrant d'un trouble des apprentissages ou d'épilepsie et qui s'infligent des blessures graves. Entre ces deux extrêmes, on compte dans le monde 78 millions d'enfants, adolescents et adultes plus ou moins empêchés, touchés par des maladrresses chroniques, une difficulté voire une incapacité à parler, une gestuelle faite d'automatismes et de répétitions, dont les codes nous échappent. Ils sont environ 650 000 en France. Ces personnes autistes vivent en moyenne vingt ans de moins que la population générale. Les principales causes de leur décès sont l'épilepsie et le suicide.

## *Une épidémie ou une meilleure reconnaissance de l'autisme ?*

L'idée que l'autisme recouvre une palette de comportements singuliers est récente. À la fin du <sup>xx</sup><sup>e</sup> siècle, Lorna Wing, une psychiatre anglaise, s'est attachée à valider, de concert avec de nombreux psychiatres et psychologues en Europe et aux États-Unis, sa notion d'un trouble aux multiples facettes. Elle disait : « Quand vous avez vu un enfant avec autisme, vous n'avez vu qu'une forme singulière d'autisme. » En anglais : « *When you have seen a child with autism, you have seen one child with autism.* » C'est à elle que l'on doit l'expression « spectre de l'autisme ».

Le manuel américain *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, qui classe les troubles mentaux et fait autorité dans le monde, a validé la conception de Lorna Wing. Le *DSM-5*, sa cinquième édition publiée en 2013, parle désormais de « trouble du spectre de l'autisme » (TSA)<sup>\*2</sup>. À la lumière de cette définition large, 2,3 % de la population pourraient recevoir un diagnostic d'autisme, soit 1 personne sur 44.

En 1994, la quatrième version du *DSM* avait inclus dans le trouble de l'autisme le syndrome d'Asperger qui caractérise des personnes ayant des problèmes d'interaction sociale, des troubles du comportement parfois, mais qui ont, par ailleurs, peu de difficultés cognitives. On pense à Elon Musk, le patron de l'entreprise Tesla, au champion d'échecs Bobby Fischer ou à l'intrépide écologiste Greta Thunberg. Daniel Tammet, un autiste anglais qui calcule un nombre à n'importe quelle puissance, a appris l'islandais en une semaine pour les besoins d'une interview... En réalité, la plupart des personnes autistes Asperger ne sont pas dotées d'une de ces compétences spécifiques hors du commun.

Cette évolution des critères diagnostiques de l'autisme explique qu'avant les années 2000, deux tiers des personnes diagnostiquées autistes

avaient une déficience intellectuelle. En 2022, c'est l'inverse : deux tiers des personnes autistes n'ont pas de déficience intellectuelle.

## *Une majorité de garçons ou une difficulté à diagnostiquer les filles ?*

De nombreuses études épidémiologiques ont estimé la prévalence de l'autisme chez les garçons et les filles. En 2017, une méta-analyse regroupant 54 études indépendantes a révélé que sur plus de 13 millions de participants, 53 712 étaient diagnostiqués avec autisme, dont 43 972 garçons et 9 740 filles<sup>1</sup>. Si l'on fait le ratio homme/femme, on obtient donc 4,2 fois plus d'hommes que de femmes autistes<sup>\*3</sup>.

Cette différence s'observe dans tous les pays et cultures mais on ne connaît toujours pas les raisons de cet excès de garçons chez les personnes autistes ! Peut-être l'existence d'un effet « protecteur » féminin (FPE pour *female protective effect*) ou la présence d'un autisme féminin différent de celui des garçons (FAP pour *female autism profile*)<sup>\*4</sup>. Cet écart est toutefois moins marqué chez les personnes autistes avec déficience intellectuelle : quand ils ont un QI inférieur à 70<sup>\*5</sup>, le rapport homme/femme est plus proche de 2. Il semble donc qu'il y ait alors moins d'effets « protecteurs » féminins. Nous verrons même que pour certaines variations génétiques marquées, la différence entre garçons et filles s'efface.

Sauf pour les atteintes cognitives sévères, comment expliquer l'écart important entre les proportions de garçons et de filles ? D'abord, les symptômes autistiques sont distincts selon les sexes. Dans notre laboratoire, Anita Begiato, une psychiatre du service du professeur Richard Delorme à l'hôpital Robert-Debré, avait étudié les réponses aux questionnaires diagnostiques de l'autisme. Les divergences étaient souvent marquées. Les

garçons avaient plus de mal à jouer à des jeux imaginatifs (« On dirait que... »), et une plus forte proportion d'entre eux manifestait des intérêts restreints et des préoccupations inhabituelles, comme se passionner exclusivement pour les machines à laver. Les filles s'automutilaient davantage. Plus récemment, notre collaborateur Varun Warriar qui travaille dans le groupe du professeur de psychologie Simon Baron-Cohen à Cambridge (Royaume-Uni) a montré à partir des données de plus de 24 000 personnes autistes que les garçons à l'âge de 5 ans ont davantage d'interactions sociales et de comportements sensorimoteurs atypiques, ils ont aussi plus de discours et de comportements répétitifs ainsi que de plus grandes difficultés de communication. Mais les filles autistes ont plus de difficultés avec les changements... et Varun Warriar a également trouvé chez elles une augmentation des comportements d'automutilation. Rappelons-le : la réplication des résultats est un élément cardinal de la recherche scientifique !

Dernier point, les filles sont souvent diagnostiquées plus tard que les garçons car certaines développent des stratégies de camouflage pour masquer leurs difficultés. Le « camouflage » social se définit par un effort conscient pour « masquer » ou « compenser » ses caractéristiques autistiques afin de se fondre dans la masse des « neurotypiques », terme consacré pour désigner les personnes qui ne sont pas autistes<sup>2</sup>. Les filles se forcent par exemple à établir un contact visuel avec la personne avec laquelle elles communiquent ou avec laquelle elles prétendent le faire, en regardant entre les yeux, le bout du nez ! Elles mémorisent des modèles et des sujets de conversation types. Le camouflage est motivé par leur désir de paraître non autiste, de nouer des relations avec les autres et de « s'intégrer ». Il a surtout été étudié chez des personnes avec autisme sans déficience intellectuelle. Je pense ainsi à mon ami Josef Schovanec, un autiste, écrivain et philosophe, qui explique très bien comment lors d'une conversation téléphonique il se racle la gorge de temps en temps, exprès,



pour informer son interlocuteur qu'il est bien toujours présent, car il a remarqué qu'inconsciemment les neurotypiques le faisaient<sup>3</sup> ! Pour toutes ces raisons, nous ne détectons pas bien l'autisme chez les filles ! J'ai rencontré plusieurs mères qui ont ainsi appris qu'elles étaient autistes après que leur enfant avait été diagnostiqué. Elles étaient parvenues à l'âge adulte sans que leurs troubles n'aient été identifiés. Le psychiatre Richard Delorme a proposé qu'un indice de correction lié au sexe de la personne puisse être utilisé afin d'éviter ce biais diagnostique, car cette reconnaissance de l'autisme chez les femmes est importante pour elles. Elle leur permet de mieux prendre en compte et comprendre leurs différences.

## CHAPITRE 2

# L'identification progressive de l'autisme

« *What is normal is a hugely complicated question in terms of psychiatry*<sup>\*1</sup>. »

Uta FRITH.

L'autisme n'a pas brutalement surgi au XX<sup>e</sup> siècle. De nombreux personnages de l'histoire auraient certainement, s'ils avaient vécu aujourd'hui, reçu ce diagnostic.

### *Les observations cliniques princeps*

Le réalisateur de cinéma François Truffaut n'était pas psychologue de métier, mais il a reconstitué avec délicatesse l'aventure de *L'Enfant sauvage*. L'histoire avait marqué l'imaginaire collectif. En 1800, un petit être est retrouvé courant nu dans une forêt de l'Aveyron, ne s'exprimant que par des grognements. Capturé, celui qu'on baptise Victor est conduit à l'Institut national des jeunes sourds de Paris auprès du docteur Jean-Marc-Gaspard Itard, joué dans le film par François Truffaut lui-même. Alors que

des professionnels qualifiaient l'enfant d'« idiot congénital », le docteur Itard s'employa à l'éduquer, pour démontrer que s'il n'avait pas acquis le langage, ou s'il l'avait seulement perdu pendant le temps où il avait vécu isolé dans les bois, il pourrait le retrouver. Mais après cinq ans d'efforts, Victor ne parlait toujours pas, ce que le docteur Itard vécut comme un échec personnel. Pendant tout ce temps, le praticien avait scrupuleusement noté ses observations, sans pour autant mettre une étiquette sur l'étrange comportement de Victor.

Il faut attendre le début du <sup>xx</sup>e siècle pour que le psychiatre suisse Eugen Bleuler invente le mot « autisme », du grec *autos* (« soi-même, lui-même », par opposition à « un autre ») pour décrire le repli sur soi des patients schizophrènes. Ce caractère n'évoque pas pour lui une maladie mais plutôt un trait de caractère.

À la suite d'Eugen Bleuler, d'autres psychiatres pionniers ont, chacun de leur côté, identifié les principaux traits de ce trouble du comportement, léguant à la médecine des articles qui font encore autorité.

## Une psychiatre russe oubliée : Grounia Sukhareva

Il existe probablement des descriptions cliniques de personnes autistes dès le début de la psychiatrie, mais, en 1925, en Union soviétique, la psychiatre Grounia Sukhareva (1891-1981) présente six garçons du département de pédopsychiatrie de Moscou, qu'elle a suivis pendant deux ans<sup>1</sup>. Elle note chez eux leur niveau d'intelligence élevé, combiné à une maladresse chronique et une gaucherie marquée dans leur relation aux autres. Un des enfants est un virtuose du violon, mais il parvient à grand-peine à interagir socialement. Un autre a une mémoire extraordinaire, mais il est incapable de reconnaître les visages. Ces six enfants, admis dans

l'école thérapeutique spécialisée au sein du département de pédopsychiatrie, ont reçu une formation aux habiletés sociales élémentaires et des cours de menuiserie, de peinture et de gymnastique pour améliorer leurs capacités motrices. Ce programme leur a permis de retrouver ensuite une scolarité normale. L'article visionnaire de cette psychiatre russe posait les bases de la clinique de l'autisme et de ses traitements. Il eut malheureusement très peu d'échos.

## L'autisme selon Leo Kanner

Vingt ans plus tard, le terme d'« autisme » ressurgit sous la plume de Leo Kanner (1894-1981), un médecin austro-hongrois immigré aux États-Unis. En 1930, il a créé le premier service de psychiatrie infantile des États-Unis à l'hôpital Johns-Hopkins de Baltimore, dans le Maryland. Des milliers d'enfants atteints de déficience intellectuelle et de troubles psychiatriques lui sont envoyés de tout le pays. Il se bat pour les aider et soutenir leurs familles. À partir de son expérience clinique, il rédige le premier ouvrage de pédopsychiatrie.

En 1938, Leo Kanner reçoit dans son service Donald T., un enfant de 5 ans. À 1 an, Donald T. chantait des airs de musique. Il pouvait enregistrer les images d'une encyclopédie, récitait l'alphabet dans les deux sens et comptait jusqu'à 100. Mais il ne posait pas de questions, sinon en émettant juste un mot. Il semblait indifférent aux visites de la famille et même à l'arrivée du Père Noël ! À 2 ans, il avait développé une manie de faire tourner les objets et se mettait en colère quand ses routines étaient perturbées. À 4 ans, placé dans un centre avec d'autres enfants soignés pour la tuberculose, il avait refusé de jouer avec eux et s'était mis à bouger la tête de façon répétitive d'un côté à l'autre. Lorsqu'il l'examine, Leo Kanner explique qu'il est difficile de capter l'attention de Donald T., comme s'il y avait une barrière mentale entre lui et le monde extérieur. L'enfant

ressemble beaucoup physiquement à son père, un juriste méticuleux, travailleur acharné et apprécié de ses collègues. Ce dernier a connu deux épisodes dépressifs et suit scrupuleusement les recommandations de ses médecins. Quand il marche dans la rue, il est tellement absorbé qu'il ne remarque rien, ni les gens ni les objets. La mère de Donald T. est présentée comme une femme éduquée et calme. Leo Kanner reçoit ainsi 11 enfants (3 filles et 8 garçons dont Donald T.) aux comportements similaires. Il les décrit dans son article « Autistic disturbance of affective contact » publié en 1943 dans un journal maintenant disparu<sup>2</sup>.

Sept enfants lui avaient été présentés comme « idiots » ou « imbéciles » et deux comme schizophrènes, mais il récusait ces diagnostics. Selon lui, le syndrome de ces enfants n'a jamais été décrit. Il ne s'agit pas de schizophrénie car les symptômes sont présents chez ces enfants dès leur naissance. Ils sont dotés d'une intelligence atypique. Leur relation à l'autre est malaisée : ils ont du mal à regarder les personnes en face, par exemple. Il note aussi que : « Le comportement de l'enfant est régi par un désir anxieux et obsessionnel pour le maintien des habitudes que personne d'autre que l'enfant lui-même ne peut perturber, et ce en de rares occasions seulement. » Et il ajoute : « Les changements de routine, de la disposition des meubles, de l'ordre dans lequel les actes de la vie quotidienne sont effectués, peuvent le conduire au désespoir. »

Au plan intellectuel, le psychiatre note qu'ils ont du mal à effectuer certains tests élaborés pour estimer le développement cognitif des enfants de la population générale en fonction de leur âge, ce qu'on désigne par l'« âge mental ». Mais tous ces petits patients ont réussi les tests non verbaux comme celui des planches de Seguin où l'enfant doit retrouver différentes formes géométriques. Cette intelligence atypique va devenir un point nodal de l'évaluation des personnes autistes. Elle rendra nécessaire le recours à d'autres tests plus adaptés.

Les observations pionnières de Leo Kanner portent également sur leurs particularités physiques : cinq enfants sont macrocéphales, ils ont des grosses têtes. Plusieurs gènes de ce trait physique ont en effet récemment été identifiés dans un sous-groupe de patients autistes. D'autre part, certains enfants souffrent d'une maladresse certaine, suggérant un problème moteur. Grounia Sukhareva avait déjà noté ces symptômes. Longtemps négligée, cette gaucherie marquée est aujourd'hui une clé pour comprendre les bases biologiques de l'autisme.

Leo Kanner cherche des explications. Les parents ? Ils sont souvent peu chaleureux, très obsessionnels, plus préoccupés par le monde des idées que par leurs congénères. Ce type de personnalités pourrait-il expliquer le trouble dont souffre leur enfant ? Les lois de l'hérédité et de la génétique étant encore mal connues, le psychiatre émet l'hypothèse que ces enfants sont venus au monde avec « une incapacité innée de former un contact affectif habituel avec les gens comme d'autres enfants peuvent avoir des problèmes biologiques amenant à des problèmes innés d'intelligence ou physiques ».

Leo Kanner dégage cinq caractéristiques pour ces troubles qui ne portent pas encore de nom.

- une absence d'interaction avec les autres ;
- un désir obsessionnel de stabilité et de routines ;
- une fascination pour les objets plutôt que pour les personnes ;
- une forme de mutisme ou de langage différent ;
- des performances cognitives préservées dans certains champs comme celui de la mémoire.

## *L'autisme selon Hans Asperger : un nouveau tableau clinique*

Comme Sukhareva et Kanner, le psychiatre autrichien Hans Asperger constate qu'il est impossible d'estimer avec des tests d'intelligence standard les véritables capacités intellectuelles de Fritz, un de ses petits patients présentant des caractéristiques similaires. Mais il peut détecter chez lui des îlots de compétences en utilisant des tests de construction. Par exemple, une figurine faite de bâtons, et composée de deux carrés et quatre triangles, est exposée pendant quelques secondes et doit être copiée de mémoire. Fritz, même s'il n'a jeté qu'un coup d'œil à la figurine, peut la reconstruire correctement en quelques secondes.

D'une manière générale, si les enfants acquièrent instinctivement les habitudes sociales, sans en être conscients, Hans Asperger note que les personnes autistes doivent apprendre comment se conduire *via* l'intellect. Le psychiatre utilise le terme d'« automates intelligents » ou de personnes « sans relations sociales instinctives ».

À la différence de la schizophrénie, Hans Asperger remarque que l'autisme apparaît tôt, vers 2 ans, avec des symptômes caractéristiques : des compétences sociales malaisées, des difficultés à se nourrir et à dormir, une voix atone – parfois raffinée ou nasale, parfois stridente, ou alors chantante, mais jamais naturelle –, un visage inexpressif, des problèmes d'apprentissage et donc de comportement à l'école. L'enfant autiste évite de regarder dans les yeux, mais il capte beaucoup d'informations sur son environnement. De même qu'il semble regarder dans le vide, il donne l'impression de parler dans le vide.

Hans Asperger insiste sur l'intelligence particulière de ses patients, leur goût artistique très mature parfois, leurs mouvements répétitifs – des stéréotypies – comme se balancer ou se frapper en rythme, leurs intérêts

restreints, qui les poussent à ranger et à ordonner les objets selon une règle dont la logique échappe souvent à l'observateur.

Ces premiers enfants suivis par le psychiatre autrichien souffrent également de troubles sensoriels. Le goût : ils aiment la nourriture aigre ou très épicée et détestent les légumes et les produits clairs. Le toucher : ils ont une répulsion pour certaines matières, le velours, la soie, la ouate ou la craie. L'audition : ils sont hypersensibles à certains bruits, indifférents à d'autres. Ces troubles sensorimoteurs font maintenant partie intégrante du diagnostic de l'autisme.

Dépassant le cadre de sa spécialité, Asperger observe que les adultes autistes sont capables d'accéder à des postes importants en compensant leurs particularités dans leurs interactions sociales. Leur détermination est inébranlable, leur puissance intellectuelle spontanée et originale, leur rigidité et leurs intérêts restreints constituent dans certains cas des atouts. « Il semble que pour avoir du succès en science ou en art, une touche d'autisme est essentielle ! », dit-il. Il cite l'exemple de ce garçon qui se passionne dès l'âge de 3 ans pour les mathématiques et travaille « spontanément » avec des racines cubiques. À l'école, il échoue dans la plupart des matières mais surprend ses professeurs par ses talents mathématiques. À l'université, il étudie l'astronomie théorique et apporte la preuve d'une erreur mathématique dans les travaux de Newton, découverte sur laquelle il bâtit sa thèse. Brûlant les étapes, il devient ensuite rapidement professeur adjoint au département d'astronomie.

Quand il aborde les causes de l'autisme, le médecin avance que ces enfants ont avant tout des troubles de la relation sociale. Chez eux, les émotions et l'intellect ne sont pas en harmonie. Alors que l'intellect peut être préservé, voire augmenté, le lien aux autres est souvent perturbé. Selon lui, ces enfants doivent recevoir une éducation à part, adaptée à leurs difficultés. Constatant que d'autres enfants de la fratrie, voire les parents eux-mêmes, présentent des troubles similaires, il émet l'hypothèse d'une



contribution héréditaire, plutôt dominante avec une seule copie d'un seul gène muté. Les enfants autistes étant presque exclusivement des garçons, il estime que la « personnalité autiste » est probablement une « variante extrême de l'intelligence masculine ». Il se pose néanmoins les questions du chevauchement génétique avec la schizophrénie et de la possibilité que certains facteurs génétiques soient similaires voire identiques dans les deux maladies.

### *Le trouble du spectre de l'autisme*

Les enfants passés entre les mains de ces trois pionniers étaient tous étranges, chacun à leur façon. À tel point qu'Hans Asperger en Autriche pensait que les troubles dont souffraient ses patients relevaient d'une affection différente de celle décrite par Leo Kanner aux États-Unis chez ses propres patients ! En 1979, au Royaume-Uni, la pédopsychiatre Lorna Wing, de l'Institut de psychiatrie de Londres, travaillait de son côté sur les maladies psychiatriques. Apprenant que sa fille est autiste, elle décide de se concentrer sur ce trouble du développement. Lorna Wing veut rendre compte des différentes manifestations de l'autisme qui traduisent des atteintes plus ou moins sévères. Pour la première fois, elle utilise une approche épidémiologique. Avec sa collègue Judith Gould, elles décident d'étudier un groupe d'enfants de Camberwell, un quartier ouvrier du sud-est de Londres qui compte alors 155 000 habitants, dont 35 000 âgés de moins de 15 ans. Parmi eux, 914 ont été identifiés par les services sociaux pour leur handicap physique ou mental ou leurs troubles du comportement.

Les psychiatres évaluent ensuite plus précisément 132 enfants sur la base de deux critères : les capacités cognitives et les comportements. Elles les répartissent en deux groupes : le premier compte 58 enfants, autant de garçons que de filles, qui ont des interactions sociales normales mais qui

sont sévèrement atteints sur le plan cognitif ; le second en compte 74, dont trois quarts de garçons, sans atteinte cognitive mais avec des troubles comportementaux. Lorna Wing et Judith Gould évaluent chez eux les interactions sociales, la communication verbale et non verbale et la présence d'activités répétitives et stéréotypées. Pour la première fois, des chercheurs utilisent cette « triade autistique » qui fait autorité aujourd'hui pour décrire les troubles de l'autisme. Quant aux habiletés cognitives des enfants, elles les mesurent grâce à plusieurs tests.

L'éventail des attitudes sociales qu'elles observent est éminemment ouvert. Ces enfants-ci vivent dans un isolement social total, indifférents à leurs pairs, même s'ils peuvent entreprendre une démarche pour obtenir quelque chose. Ceux-là jouent avec les autres, mais ils ne prennent aucune initiative. Les psychiatres parlent d'« interaction passive ». Ces enfants se mêlent aux autres, certes, mais leur comportement est inadapté, avec des préoccupations très répétitives et hors contexte. Ils ne s'intéressent qu'à leurs propres activités, même si les autres les découragent, les harcèlent et les rejettent.

Les deux psychiatres étudient également les spécificités de langage. Par exemple, elles mesurent combien de fois l'enfant répète de façon automatique des paroles (ou des fins de phrase) : c'est l'écholalie. Elles notent comment les enfants renversent les pronoms, « je » pour « tu », « tu » pour « je », et évaluent leur niveau de langage : utilisent-ils des mots nouveaux ou des expressions hors contexte ? Autant de caractéristiques d'un parler « idiosyncrasique », qui leur serait propre. En matière d'imagination, certains de ces enfants sont incapables de jouer. La fameuse formule « on dirait que... » leur semble impensable. Ils ne savent pas « faire semblant ».

Enfin, les médecins repèrent les routines impliquant des objets ou des personnes, des plus simples, comme se tordre les mains près des yeux ou se

cogner la tête, à des préoccupations plus complexes sur des thèmes très précis et restreints.

Les résultats de cette étude ont révolutionné la façon de voir l'autisme : les auteures montrent qu'il existe un continuum de sévérité entre les différents troubles qui affectent les enfants. La psychiatre anglaise critique même l'usage du terme d'autisme et propose d'utiliser plutôt l'expression de « spectre de l'autisme », qui coiffe trois traits du comportement de l'enfant : *les interactions sociales, la communication verbale et la présence d'intérêts restreints et répétitifs*.

Les deux auteurs tentent d'expliquer ces symptômes. Comme leurs prédécesseurs, Lorna Wing et Judith Gould ouvrent d'innombrables voies d'exploration qui vont plus tard être empruntées par les généticiens. Elles avancent que certaines zones ou fonctions du cerveau seraient responsables du développement de l'interaction sociale et de l'imagination symbolique. Le développement de ces régions cérébrales pourrait être affecté par certains cas d'encéphalite dans les premières années de la vie ou par des maladies métaboliques comme une phénylcétonurie<sup>\*2</sup> non traitée. Elles remarquent aussi que dans certaines maladies comme pour le syndrome de Down (la trisomie 21), les enfants ont des problèmes cognitifs, mais leurs fonctions sociales et d'imagination symbolique sont largement préservées.

L'approche épidémiologique de Lorna Wing lui permet toutefois d'affirmer que, contrairement ce que pensait Kanner, les troubles autistiques ne sont pas liés à l'environnement culturel, puisqu'elle retrouve la même proportion de personnes autistes quel que soit le milieu social. L'idée que les enfants autistes seraient issus de milieux privilégiés était le fait d'un biais culturel : dans les familles aisées, les pères se mobilisaient davantage que dans d'autres milieux.

J'ai eu la chance de rencontrer Lorna Wing à une conférence organisée par le psychologue suédois Christopher Gillberg. J'avais d'ailleurs terminé mon intervention sur la génétique et les « modèles animaux » de l'autisme

en hommage à son travail, en présentant la photo d'un chat discutant avec une souris sur la contribution des gènes dans l'autisme. Lorna Wing avait en effet dit en plaisantant qu'à son avis tous les chats étaient concernés par le syndrome d'Asperger et que tous les chiens souffraient d'un déficit de l'attention et d'un trouble de l'hyperactivité !

## CHAPITRE 3

# Les multiples facettes de l'autisme

*« When you have seen a child with autism, you have seen one child with autism <sup>\*1</sup>. »*

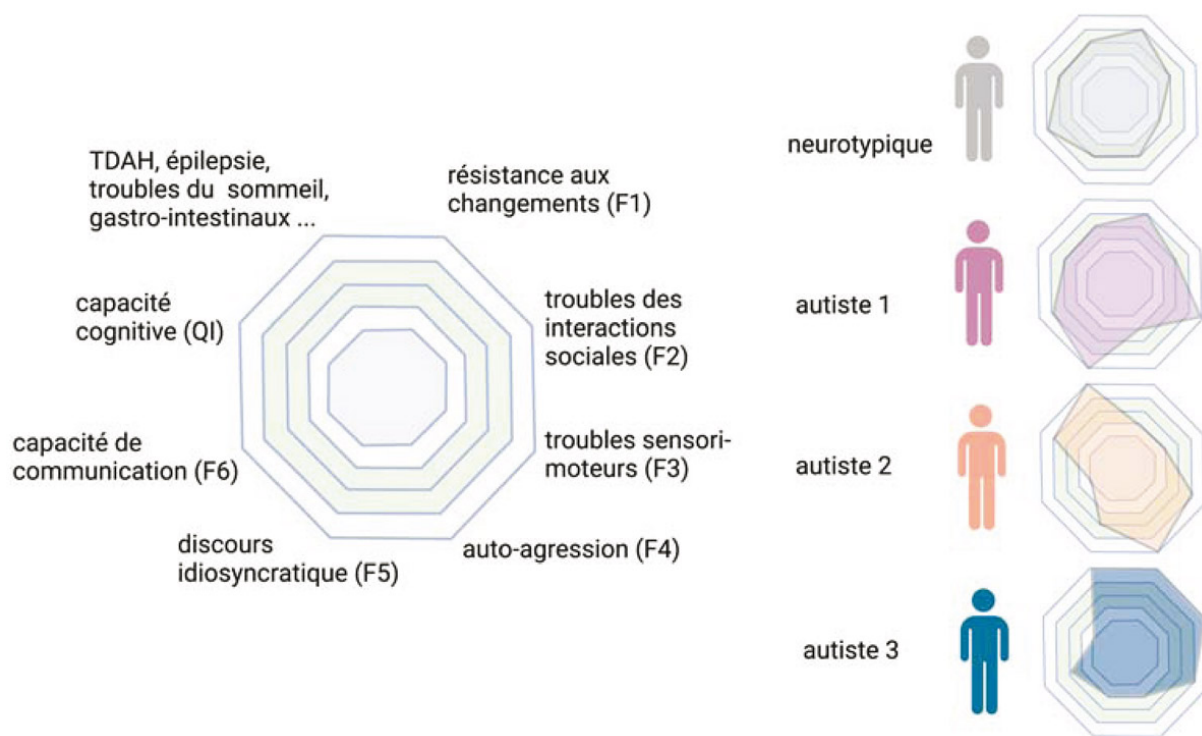
Lorna WING.

Nous avons en 2023 une connaissance fine des symptômes de troubles du spectre de l'autisme, qui s'enracine dans la « triade autistique » définie par Lorna Wing : troubles de la communication et du langage, troubles des interactions sociales, comportements répétitifs et intérêts restreints <sup>\*2</sup> (figure 1).

## *Le cerveau social*

### Un regard atypique qui s'ajuste difficilement avec le regard de l'autre

Les personnes autistes ont souvent des difficultés à avoir un contact visuel adapté. Elles ne fixent pas le visage de leur interlocuteur comme le font les personnes neurotypiques. Si elles font illusion, c'est qu'elles ont appris à fixer un point entre les deux yeux de leur interlocuteur. Elles ont du mal à ajuster leur regard. Certaines ont le regard fuyant, d'autres peuvent fixer leur interlocuteur sans pour autant y associer l'intention communicationnelle attendue. Mais ce n'est pas toujours le cas et les autistes s'entendent dire quelquefois : « Vous regardez bien, vous me regardez, vous n'êtes pas autiste ! » Aujourd'hui, on en sait un peu plus sur le fonctionnement de leur regard grâce à l'oculométrie, la science de l'analyse des mouvements des yeux, développée à l'origine pour comprendre les mécanismes et les anomalies de la lecture. Elle a ensuite trouvé des applications dans d'autres domaines de la médecine et de la psychiatrie.



**Figure 1. Les différentes formes d'autisme.**

Chaque personne autiste est unique, avec des compétences et des difficultés qui lui sont propres. Mais on peut retrouver des traits communs et regrouper les personnes autistes dans des sous-groupes plus homogènes, qui sont utiles pour la recherche et pour la mise en place d'accompagnements plus adaptés. La figure de gauche présente les principales facettes (F) de l'autisme. On en a retenu une dizaine, mais il en existe bien davantage. Les cooccurrences médicales et les particularités sensorielles les plus fréquentes doivent être prises en compte pour améliorer la qualité de vie. Les figures de droite représentent trois cas. L'autiste 1 n'a pas de déficience intellectuelle, ses interactions sociales et ses capacités de communication sont peu affectées, mais il est touché par des troubles sensorimoteurs importants. L'autiste 2, sans déficience intellectuelle, présente des conduites autoagressives et a de nombreux troubles associés. L'autiste 3 est caractérisé par un quotient intellectuel (QI) très faible, il a une très forte résistance au changement et un trouble des interactions sociales. Ces caractéristiques peuvent évoluer au cours du temps, notamment grâce à des accompagnements adaptés. TDAH : trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité.

Ainsi, en 2002, le psychologue américain Amy Klin utilise donc l'oculométrie pour caractériser le « cerveau social » des personnes autistes.

Il propose de les suivre pour « voir le monde à travers leurs yeux », en particulier ce à quoi ils font attention lorsqu'ils regardent un film. Dans cette expérience, le psychologue compare des personnes neurotypiques et des personnes autistes. Il a choisi le film *Qui a peur de Virginia Woolf ?* qui comporte de nombreux huis clos où les relations psychologiques entre les personnages sont complexes et intenses. De fait, les personnes avec autisme ont tendance à moins regarder les yeux des acteurs et à se concentrer davantage sur les mouvements des lèvres<sup>1</sup>. Cette manière de rechercher des informations autour de la bouche plutôt que dans les yeux a été par la suite confirmée par plus de 400 études utilisant cette méthode.

En 2013 la même équipe a étudié des bébés dès leur naissance dans des familles ayant déjà un enfant autiste<sup>2</sup>. Et surprise ! Les nourrissons dont l'autisme sera plus tard diagnostiqué ont tendance à regarder les visages et les yeux aussi souvent voire plus souvent que les enfants non autistes. Le mécanisme de base de l'interaction sociale – le regard vers l'autre – n'est pas immédiatement affecté. Ce n'est qu'entre 2 et 6 mois que les contacts visuels commencent à décliner chez le bébé porteur du trouble autistique.

## Un langage absent ou hors norme

Vingt-cinq à 40 % des autistes sont « non verbaux ». Ils ne développent pas de langage verbal, ou tout juste quelques mots. Pour que le langage verbal s'installe, quatre acquisitions sont nécessaires : la phonétique et la phonologie, c'est-à-dire l'apprentissage de la prononciation et de la compréhension des séquences de sons dans la langue ; la sémantique, à savoir le sens des mots et des rapports qui existent entre ces mots ; la syntaxe, autrement dit les règles d'organisation des mots pour faire des phrases ; enfin l'acquisition de la pragmatique du langage, des conventions sociales qui impliquent la prise en compte de l'interlocuteur, la parole à tour de rôle, la capacité à émettre des énoncés pertinents en fonction du



contexte. La pragmatique inclut aussi l'apprentissage de la communication non verbale, qui joue un rôle important dans l'interprétation du discours.

### **Pour en savoir plus...**

#### **Les débuts du langage verbal chez l'enfant**

Pour rappel, le langage verbal se développe en plusieurs phases au cours des premières années de la vie de l'enfant. De la naissance à l'âge de 6 mois environ, l'enfant ne parle pas, mais il commence à comprendre quelques mots courts et des phrases qui sont au cœur de ses besoins et de ses intérêts. Puis entre 6 et 8 mois environ, l'enfant va babiller et émettre des bruits et des syllabes qui ne sont pas encore des mots. Les dents apparaissent et les muscles de la bouche nécessaires à la parole commencent à se développer. Entre 9 et 18 mois, l'enfant va apprendre et prononcer des mots isolés. Au début, ces mots sont fortement axés sur les besoins et les intérêts fondamentaux de l'enfant, ainsi que sur les noms propres ou les identificateurs comme « maman » et « papa ». Puis, entre 18 et 24 mois, il commence à associer des groupes de mots pour former des mini-phrases comme « je veux » ou « donne-moi ». Enfin, entre 2 et 3 ans, l'enfant commence à développer des phrases un peu plus élaborées. Vers 2 ans a lieu la phase dite d'« explosion lexicale » : l'enfant apprend rapidement un grand nombre de nouveaux mots. Après l'âge de 3 ans, la plupart des enfants sont capables de construire des phrases assez complexes. Ils utilisent de plus en plus de conjonctions de coordination (« mais », « ou », « car », « donc »), de prépositions (« dans », « à », « pour », « chez »), de pronoms relatifs (« que », « qui »). Chez les personnes autistes, cette acquisition du langage peut dans certains cas ne pas du tout se développer (on dit que les enfants sont « non verbaux »), ou à l'inverse apparaître très tôt et avec un vocabulaire très riche.

Certaines personnes autistes ne présentent aucun retard dans l'acquisition de leurs compétences linguistiques. Ils sont même parfois précoces. Mais plus tard, ils peuvent tenir des discours stéréotypés, répétitifs, incluant des phrases singulières et hors contexte, émises sur un ton monocorde ou théâtral. Ils répètent des paroles ou des syllabes de manière automatique – c'est l'écholalie, ils inversent les pronoms, disent « il » au lieu de « je » et sont imperméables à l'ironie et à la métaphore.

C'est un peu caricatural mais une petite histoire illustre bien ce trait particulier. Au restaurant, le serveur demande « Qu'est-ce que je vous sers ? » à une personne autiste qui répond : « La main ? »

Cependant, les outils manquent encore pour évaluer ce langage atypique des personnes autistes.

## La difficulté à se mettre à la place de l'autre et la théorie de l'esprit

L'une des facultés essentielles pour interagir socialement est de comprendre autrui, de pouvoir se mettre à sa place. Cette capacité à entrer en relation nous permet d'intégrer les pensées ou les sentiments de l'autre pour y répondre de manière appropriée. Or, nous ne connaissons ses états mentaux que par les signes qu'il ou elle nous en donne, que nous captons et traitons. Nous avons donc besoin d'un système de pensée qui « théorise » ces signes. On le désigne par la « théorie de l'esprit », un concept développé pour la première fois dans une étude sur la communication entre chimpanzés<sup>3</sup>.

Ce concept a ensuite été repris en 1985 par les psychologues Simon Baron-Cohen, Alan Leslie et Uta Frith, dans le cadre d'une étude menée auprès d'enfants autistes. Ils leur ont fait passer le test de Sally et Anne, qui permet d'évaluer les aptitudes à se figurer les états mentaux différents des siens, voire les fausses croyances (*false belief* en anglais)<sup>4</sup>.

Le test utilise deux marionnettes, Sally et Anne, et trois accessoires, un panier, une boîte et une bille. L'expérience implique 61 enfants : 20 sont autistes, 14 ont une trisomie 21 et 27 sont neurotypiques. Les enfants de ce dernier groupe, le groupe témoin, sont plus jeunes, ils ont entre 3 ans et demi et 6 ans. Les autres ont entre 6 et 17 ans. Après avoir présenté les marionnettes Sally et Anne, chaque enfant doit donner les noms des personnages, puis le petit spectacle de marionnettes commence.

Sally dispose d'un panier, et Anne d'une boîte. Sally prend une bille et la dépose dans son panier. Puis Sally quitte la scène. En son absence, Anne sort la bille du panier de Sally et la cache dans sa propre boîte. Sally réapparaît alors et l'on pose à chaque enfant la question clé du test : « Où Sally va-t-elle chercher sa bille ? ».

Pour réussir le test, l'enfant doit pointer le panier de Sally. En effet, si l'on se met à la place de Sally (c'est-à-dire dans sa tête !), elle va chercher la bille là où elle l'a placée avant de s'en aller. Cette bonne réponse exprime le point de vue de Sally, qui est différent de celui de l'enfant qui a vu la scène. Mais si l'enfant montre la boîte, il échoue au test car il ne tient pas compte du point de vue de Sally. Les enfants de moins de 4 ans, comme la plupart des enfants autistes, échouent au test. Ils répondent : « La boîte d'Anne. » Ils ne semblent pas conscients que Sally ignore que sa bille a été déplacée. Pour contrôler la bonne compréhension du test, l'enfant doit savoir dire où se trouve la bille et où elle était au début de l'histoire.

Résultat : 23 des 27 enfants neurotypiques (85 %) et 12 des 14 enfants ayant un syndrome de Down ou trisomie 21 (86 %) répondent correctement à la question, mais seulement 4 des 20 enfants autistes (20 %).

Cette étude a révélé pour la première fois la difficulté des personnes autistes à développer une « théorie de l'esprit ». Ces résultats ont été confirmés par la suite, mais des études ont montré que les autistes adultes semblent avoir moins de difficultés à résoudre les tests de théorie de l'esprit. Plus précisément, ils les réussissent en compensant le déficit inné de théorie de l'esprit par une appréhension logique de ce que l'on attend d'eux. Uta Frith dit des adultes autistes qu'ils ont « une théorie de l'esprit explicite » ou raisonnée<sup>5</sup>.

## *Des conduites répétitives*

### Des mouvements et des comportements stéréotypés, et des intérêts restreints

Les comportements restreints et répétitifs englobent un ensemble hétérogène de comportements – des préoccupations intenses, des mouvements stéréotypés et une résistance au changement – qui ont peut-être des origines neurologiques communes.

Les mouvements répétitifs – agiter les mains comme s’il voulait voler, se balancer... – et la manipulation intensive d’objets sont parmi les premiers signes d’autisme à apparaître chez le bébé. Les scores obtenus aux tests de comportement répétitif à l’âge de 2 ans sont d’ailleurs les meilleurs prédicteurs de l’autisme. Grounia Sukhareva, Leo Kanner et Hans Asperger avaient déjà noté « les thèmes répétitifs et obsessionnels », « l’insistance sur la similitude » ou « l’anxiété face au changement », mais les chercheurs en psychologie ont préféré se concentrer par la suite sur les déficits d’interactions sociales et de communication des personnes autistes.

De ce fait, nos connaissances sur les origines biologiques et le rôle de ces comportements singuliers sont limitées. On a longtemps pensé qu’ils pouvaient représenter une autostimulation pour soulager l’anxiété, sans qu’on en ait la preuve. De nouvelles recherches suggèrent que certaines régions du cerveau associées à ces comportements répétitifs et à ces intérêts ciblés sont trop activées, alors que d’autres impliquées dans le circuit de la récompense sociale sont sous-activées.

Les mouvements moteurs répétitifs sont présents dans quasiment toutes les formes d’autisme, avec une intensité équivalente chez les hommes et les femmes. Récemment, une partie de la communauté scientifique a changé d’avis sur ces intérêts restreints et répétitifs, qui remplissent sans doute des

fonctions importantes pour l'intéressé, même si nous ne savons pas lesquelles. Alors que jusque-là tout était fait pour les réduire, la stratégie actuelle est de s'appuyer sur eux pour établir un contact avec la personne autiste.

## Les particularités motrices

Le psychiatre suédois Christopher Gillberg, auteur de plus de 400 articles scientifiques sur l'autisme et de nombreux ouvrages de référence, m'a dit un jour : « C'est simple ! Pour reconnaître une personne autiste, il suffit de lui lancer un ballon. En fonction de la façon dont elle le rattrape, on peut faire le diagnostic. » C'était une boutade, bien sûr, mais elle résumait un fait majeur : les difficultés motrices sont essentielles pour qui veut comprendre l'autisme.

Les difficultés motrices, distinctes des comportements répétitifs, caractérisent plus de 80 % des personnes autistes. Là aussi, la diversité est la règle. Il peut s'agir d'une démarche atypique, comme marcher sur la pointe des pieds ; de manipulations fines malaisées, comme avoir du mal à écrire ; de gaucherie, de défaut de coordination... ou de maladresse à recevoir un ballon !

Ces problèmes moteurs sont souvent plus graves chez les personnes autistes qui ont une déficience intellectuelle. Le psychiatre Laurent Mottron a exploré la coordination motrice fine chez des personnes autistes avec ou sans retard de langage. Ses résultats surprennent car les compétences linguistiques précoces sont plutôt associées à de plus fortes difficultés dans des tâches motrices simples et complexes<sup>6</sup>. Un paradoxe de plus dans ces troubles protéiformes.

Les particularités se remarquent dès le début de la vie. Le nourrisson de 1 mois bouge moins ses bras. Dans certains cas, il a du mal à maintenir sa tête dans l'axe des épaules. À l'âge de 1 an, alors que les enfants typiques

commencent à marcher, certains bébés qui recevront plus tard un diagnostic d'autisme sont encore incapables de se tenir debout.

Dans quelle mesure ces problèmes de motricité contribuent au trouble autistique reste une question ouverte. Ils sont en tout cas associés à des retards dans le babillage, la gestuelle, l'acquisition de vocabulaire, et ils ont d'autres effets en cascade sur le développement cognitif, social et émotionnel. En effet, s'asseoir, attraper des objets et marcher sont autant d'actions qui permettent au bébé de nouvelles expériences qui favorisent ses apprentissages. Plus tard, les difficultés motrices peuvent entraver ses interactions sociales avec d'autres enfants, avec toutes les conséquences que cela peut entraîner sur son développement.

## Les particularités sensorielles chez les personnes autistes

Dans ce domaine comme dans les autres, la spécificité est la règle. La personne autiste peut être hypersensible à un bruit, une couleur, une texture... ou hyposensible. Elle ne va pas réagir comme on pourrait s'y attendre au vu de l'intensité de la sensation générée par tel ou tel stimulus, mais selon un filtrage qui lui est propre. Elle peut aussi mélanger ou associer ces informations, n'apprécier un certain son qu'avec un goût donné... Ces particularités fréquentes et souvent invalidantes au quotidien qui semblent tantôt procurer des douleurs et/ou des gênes notables, tantôt des sources de plaisir intense, ont été incluses dans les critères de l'autisme dans la cinquième édition et dernière en date du *DSM*. Ces sensibilités extrêmes continuent de représenter un véritable challenge au quotidien, qu'il s'agisse de les traiter, de les réguler, ou encore de les faire accepter au sein d'une société qui reste très normative, de l'école maternelle jusqu'au monde du travail.

L'hypersensibilité touche les cinq sens. Sept, en incluant notre système proprioceptif<sup>\*3</sup> et vestibulaire<sup>\*4</sup>. Ces deux derniers, moins connus, jouent pourtant un rôle essentiel chez l'individu, et sont importants à prendre en compte pour mieux comprendre notamment les phénomènes d'autostimulation des personnes autistes. La lumière des néons peut être intolérable pour certains yeux d'autistes. Ou alors ils détestent certaines odeurs, ou goûts, ou couleurs : cet enfant ne mange que des aliments blancs... D'autres personnes autistes sont hypersensibles au toucher. Le contact avec certains textiles provoque chez eux une crise de panique et ils refusent de porter les vêtements fabriqués dans ces tissus. Près du tiers des personnes autistes souffrent d'hyperacousie<sup>7</sup>. Ceux-là ne tolèrent pas des niveaux de sons que le commun des mortels jugerait anodins. Ils se bouchent souvent les oreilles ou portent un casque atténuateur de bruit.

Mais pour d'autres personnes autistes, c'est tout l'inverse. Des enfants ont du mal à déterminer où se trouvent les objets, par exemple, car ils n'en voient pas les contours. D'autres « recherchent les sons » qu'ils devraient entendre. Des personnes atteintes d'hyposensibilité tactile semblent ne pas ressentir la douleur ni la température au point de ne pas remarquer quand ils se blessent ou quand ils se brûlent...

A noir, E blanc, I rouge, U vert, O bleu : voyelles,  
Je dirai quelque jour vos naissances latentes

Rimbaud n'était sans doute pas synesthète mais, comme lui dans son poème « Voyelles », les personnes autistes peuvent aussi associer les modalités sensorielles. Cette synesthésie est présente chez plus de 10 % d'entre eux, contre 2 % en moyenne dans la population. Les lettres ont une couleur. Les nombres ou les dates sont associés avec des positions dans l'espace. Le psychiatre français Laurent Mottron a rapporté une famille où plusieurs membres percevaient ainsi les jours de la semaine et les mois de

l'année. Pour l'un d'eux qui était autiste, certains nombres étaient gentils et d'autres méchants. Il pouvait aussi donner le jour de n'importe quelle date du calendrier. Il avait aussi appris à jouer du piano tout seul en associant les notes de musique aux jours de la semaine ! Daniel Tammet, un autiste anglais, a gagné la célébrité en 2004 quand il a établi un record européen en récitant les 22 514 premières décimales du nombre  $\pi$  en 5 heures, 9 minutes et 24 secondes <sup>\*5</sup>.

Le même Daniel Tammet est aussi capable de calculs impressionnants pour nous mais simples pour lui : « Les chiffres bougent dans mon esprit. Parfois ils sont rapides, parfois ils sont lents. Parfois ils sont sombres. Parfois ils sont lumineux. Cette émotion, ce mouvement, cette texture seront très faciles à mémoriser pour moi », explique-t-il. Chaque chiffre de 0 à 10 000 est représenté comme une forme avec une couleur et une texture uniques. Par exemple, le chiffre 15 est blanc, jaune, bosselé et rond. Le nombre 117 est longiligne et un peu bancal. Ainsi, il explique dans son livre qu'il est né « un jour bleu », qu'il est capable de multiplier instantanément des nombres comme 53 par 131 juste en visualisant la forme dans l'espace entre ces deux nombres et cette forme pour lui représente tout simplement 6 943 !

Pour la plupart des gens, la reconnaissance des couleurs, la capacité à manipuler les chiffres ou la capacité linguistique fonctionnent dans des parties distinctes du cerveau et les informations sont généralement maintenues éloignées pour éviter une surcharge d'informations. Mais pour les synesthètes, des régions du cerveau associées à des capacités différentes forment des connexions inhabituelles. L'architecture génétique qui sous-tend ce fonctionnement est complexe. Plusieurs groupes de recherche se sont spécialisés dans ce domaine <sup>\*6</sup>.

Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, la différence entre les personnes autistes et les neurotypiques ne tient pas uniquement au traitement différent qu'ils font des informations sensorielles qu'ils captent.



Les personnes autistes *perçoivent* le monde extérieur de manière atypique, ils le *sentent* autrement. La recherche doit s'employer à mieux le comprendre pour trouver des accompagnements innovants et des environnements adaptés aux particularités sensorielles des personnes autistes.

## *Une cognition atypique, parfois extrême*

L'intelligence est compliquée à définir et l'est encore plus pour celle des personnes autistes. Notre imaginaire est peuplé d'êtres exceptionnels, de personnages aux superpouvoirs qui font les choux gras de films et de séries ! À en croire certains, les personnes autistes représenteraient même un niveau plus évolué de l'espèce humaine. Ces considérations occultent la très grande majorité des personnes autistes et en particulier les 20 à 30 % qui présentent une déficience intellectuelle. Ceux-là sont en grande difficulté, mais ils font rarement la une des journaux. À cet égard, *Hors normes*, le film très juste d'Éric Toledano et Olivier Nakache sorti en 2019, ou le film camerounais *2 avril* de Noëlle Kenmoe en 2021 font figure d'exception.

Les tests d'intelligence calibrés pour la population générale ne sont pas toujours adaptés aux personnes autistes, à commencer par le calcul du quotient intellectuel (QI)<sup>\*7</sup>. Deux instruments sont donc utilisés pour pallier l'absence de langage. Les échelles de Wechsler (WAIS) complètent la mesure du quotient intellectuel par un test d'intelligence de performance non verbale<sup>\*8</sup>. Le test des matrices progressives de Raven (RPM) regroupe des questions à choix multiples sous forme de matrices que le participant doit compléter. Ces outils permettent d'achever l'évaluation du fonctionnement cognitif de la personne (raisonnement, vitesse, mémoire de travail...).

Les personnes neurotypiques, quand elles passent ces tests, obtiennent des résultats concordants. Chez les personnes autistes en revanche, les scores aux matrices de Raven sont souvent beaucoup plus élevés que les résultats qu'ils obtiennent par ailleurs. Ces écarts ont suggéré à certains chercheurs que les intéressés auraient un potentiel « caché » qu'il faudrait encourager dans des programmes éducatifs<sup>8</sup>.

L'évaluation neuropsychologique de l'intelligence des personnes autistes reste donc l'objet d'une recherche de pointe qui implique les intéressées. Les personnes autistes ont beaucoup à apporter dans tous les domaines, notamment celui-là ! Comme m'avait dit le regretté Théo Peeters que j'ai eu la chance de côtoyer : « Il faut comprendre l'autisme de l'intérieur ! » Sa recommandation a éclairé toute ma recherche. Vous pouvez trouver plus de détails sur les tests diagnostiques de l'autisme dans l'annexe I, à la fin de ce livre.

## CHAPITRE 4

# Tentative d'explications : entre science et préjugés

*« Los problemas que parecen pequeños son grandes problemas que aún no se entienden<sup>\*1</sup>. »*

Santiago RAMÓN Y CAJAL.

La littérature scientifique et médicale regorge d'articles révélant de nouvelles causes possibles de l'autisme. À part certaines présentations farfelues, la plupart des études utilisent le principe d'association. Elles comparent des personnes autistes et des témoins non autistes et posent la question : « Les personnes autistes se distinguent-elles des témoins pour le facteur que l'on teste ? » Il peut s'agir d'un vaccin, de l'exposition à des pesticides, de mutations dans certains gènes ou d'autres facteurs encore. On compare ensuite dans les deux groupes la probabilité de développer un autisme. Si la différence observée est statistiquement significative, elle atteste que le facteur en question est bel et bien corrélé à l'autisme et qu'il en est potentiellement une cause. La démarche est à première vue tellement simple que l'on voit émerger quasiment chaque jour une nouvelle cause de l'autisme ! En réalité, de nombreux biais méthodologiques rendent ces tests

compliqués à interpréter. Ils ne montrent souvent qu'une simple corrélation. Or, pour passer d'une corrélation à un lien de causalité, il faut bien d'autres études...

Commençons par les (nombreuses) causes non scientifiques de l'autisme. La plus ressassée d'entre elles a été la carence affective, explication qui a longtemps fait le malheur des parents d'enfants autistes, et en particulier celui des mères. Cette explication dénuée de tout fondement est depuis longtemps abandonnée dans la majorité des pays. Mais il en reste des traces dans l'imaginaire commun.

### *Les parents et surtout les mères ne désireraient pas leur enfant*

Bruno Bettelheim a eu l'intuition de cette théorie après avoir été déporté dans les camps de concentration de Dachau et de Buchenwald. Il y observe que certains prisonniers face à la mort adoptent des mouvements stéréotypés et des balancements d'avant en arrière qu'il comparera plus tard aux comportements autistiques. En rentrant des camps, il propose une théorie selon laquelle l'enfant répond par l'autisme au rejet de ses parents et surtout de sa mère. Dans son livre, *La Forteresse vide*, publié en 1969, il a cette phrase d'une violence inouïe : « Tout au long de ce livre, je soutiens que le facteur qui précipite l'enfant dans l'autisme infantile est le désir de ses parents qu'il n'existe pas<sup>1</sup>. » Il affirme ensuite que « ce n'est pas l'attitude maternelle qui produit l'autisme, mais la réaction spontanée de l'enfant à cette attitude ». Bien que fallacieuse et irrecevable, cette théorie est encore quelquefois prise au sérieux et fait injustement culpabiliser les parents. Dans l'annexe II, vous trouverez plus de détails sur l'histoire

terrible des orphelins roumains, souvent utilisée pour défendre les théories sur le manque d'affection comme cause de l'autisme.

## *Un article frauduleux sur le rôle des vaccins dans l'autisme*

Régulièrement, la vaccination est suspectée de déclencher l'autisme. Et ce, sans qu'il y ait aucune preuve scientifique, juste une rumeur tenace. Le mal est notamment venu d'un article publié en 1998 dans le journal britannique de référence *The Lancet* qui questionnait l'innocuité du vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR). Douze enfants auraient développé un autisme après avoir été vaccinés. Après une investigation menée par le journaliste Brian Deer, ce dernier a prouvé que le chirurgien auteur de cette étude avait falsifié des résultats pour servir ses intérêts financiers. La prestigieuse revue a fini par désavouer l'article du chirurgien en 2010. Mais le mal était fait. Pendant près de dix ans, la couverture vaccinale du ROR a reculé au Royaume-Uni, provoquant la résurgence de la rougeole. La méfiance a été plus marquée encore aux États-Unis. En France, à l'été 2017, des dizaines de familles ont envisagé de porter plainte contre des laboratoires pharmaceutiques. Aujourd'hui encore, la méfiance contre la vaccination ROR subsiste, en dépit de dizaines d'études épidémiologiques qui n'ont jamais pointé un lien quelconque entre la vaccination et l'autisme. En 2019, un travail de grande ampleur a encore été conduit au Danemark par Anders Hviid, sur plus de 650 000 enfants nés entre 1999 et 2010 et suivis jusqu'en 2013. Les conclusions sont formelles : la vaccination contre les ROR n'augmente pas les risques d'autisme et ne déclenche pas d'autisme chez les enfants ayant des facteurs de risque<sup>2</sup>.

## *La pollution coupable ?*

La pollution a également été mise en accusation. Nous avons vu que l'augmentation du nombre des personnes ayant un trouble du spectre autistique résulte principalement d'un élargissement des critères diagnostiques et d'une meilleure détection des personnes autistes. Mais il n'était cependant pas exclu que certains polluants puissent entraîner chez les enfants des atteintes cognitives et des formes d'autisme.

Les études épidémiologiques pour savoir s'il existe une association significative entre un polluant ou un cocktail de polluants et l'autisme nécessitent de très grands effectifs et le contrôle de nombreux biais et effets confondants. En 2023, les risques associés aux polluants restent très controversés car peu répliqués d'une étude à l'autre et toujours très faibles (la probabilité d'être autiste est multipliée par 1,3). Le risque dépend aussi du stade de développement durant lequel l'enfant est exposé : état fœtal, à la naissance, petite enfance...

L'équipe de Meghan Winter de l'Université de Vancouver au Canada a étudié une cohorte de plus de 132 000 naissances dont 1 307 enfants diagnostiqués autistes à l'âge de 5 ans. Ses travaux ont été publiés en 2019<sup>3</sup>. Les auteurs ont estimé les taux d'oxyde d'azote, de dioxyde d'azote et enfin de particules fines d'un diamètre inférieur à 2,5 microns (PM2,5)<sup>\*2</sup> pendant la période prénatale. Les données montraient des facteurs de risque très faibles (multiplié par 1,07) pour l'oxyde nitrique alors qu'aucune association significative n'était trouvée pour les particules fines de 2,5 microns et le dioxyde d'azote. Une autre étude réalisée par l'équipe de Julie Daniels, de l'Université de Caroline du Nord (États-Unis), a testé l'impact de l'ozone et des particules fines, une fois encore, sur l'augmentation de la fréquence de l'autisme dans certains États<sup>4</sup> : 1 529 couples mère-enfant ont été recrutés dans différents centres (674 enfants autistes et 885 témoins). Résultats ? Pas de corrélation entre le taux d'exposition aux polluants et

l'autisme, avant la conception ou pendant la grossesse, sinon, contrairement à l'étude précédente, une légère augmentation du risque d'autisme (multiplié par 1,3) par les particules fines (PM<sub>2,5</sub>) pendant le troisième trimestre de grossesse et la première année de vie.

À leur tour, les épidémiologistes ont effectué des méta-analyses de ces études<sup>5</sup>. Elles confirment un risque toujours significatif mais plus faible (multiplié par 1,2) pour les particules fines (PM<sub>2,5</sub>) et des niveaux de preuves toujours très faibles pour les autres polluants de types PM<sub>10</sub>, oxyde d'azote, ozone, métaux, solvants, styrène, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et pesticides. Le rôle des polluants sur l'augmentation de la fréquence de l'autisme n'est donc pas tranché, mais si ce dernier existe, il est très faible.

## *Le microbiote ?*

Nous abritons dans notre corps un mélange de bactéries, de virus et de champignons qu'on appelle la « flore intestinale » ou plus récemment le microbiote. La recherche sur le microbiote a eu un tel succès ces dernières années qu'il est mis en cause dans toutes sortes de maladies. Les premières mentions du microbiote en rapport avec l'autisme ont reçu un écho favorable car elles semblaient expliquer les problèmes gastro-intestinaux que connaissent souvent les personnes autistes. Elles ont aussi suscité beaucoup d'espoir ! Si les symptômes médicaux de l'autisme étaient dus à une intolérance alimentaire ou à un microbiote atypique, peut-être suffirait-il de modifier l'alimentation pour qu'ils disparaissent ?

En 2013, un article décrit des souris dotées d'un microbiote différent qui affichent des comportements sociaux distincts de ceux de leurs congénères. Pour beaucoup, cet article apportait la preuve que ledit microbiote était bien la cause de l'autisme. D'autres restaient dubitatifs. Ils

n'étaient pas convaincus par la méthodologie appliquée et l'étude était difficilement généralisable car elle portait sur un seul modèle de souris dont la mère souffrait d'une inflammation. D'autres études ont ensuite exploré le microbiote chez les personnes autistes, mais les résultats sont difficilement interprétables. Certaines notent des différences sans qu'un type de virus, de champignon ou de bactérie soit plus présent chez les personnes autistes que chez les personnes qui ne le sont pas. Une étude sur 66 familles de la cohorte Simons Simplex Collection<sup>\*3</sup> avec 103 enfants (66 avec autisme et 37 frères et sœurs non autistes) montre qu'il n'y a pas de différence significative dans la composition du microbiote chez les personnes autistes et chez leurs frères et sœurs non autistes.

Malgré une absence de preuves sur le rôle joué par le microbiote dans l'autisme, on recourt à des traitements à base d'antibiotiques, de régimes et même de greffes fécales, à savoir le transfert des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un autiste afin de rééquilibrer son microbiote. Un article paru en 2021 a remis en question le rôle causal du microbiote dans l'autisme. L'équipe de Jacob Gratten au Mater Research Institute en Australie a analysé les selles de 247 personnes autistes. Mais contrairement aux autres études, les auteurs ont aussi collecté des données sur leur régime alimentaire. Les personnes autistes ont en effet souvent des habitudes alimentaires restreintes, ce qui peut influencer sur la composition de leur microbiote. Les scientifiques ont conclu que le microbiote et l'autisme n'étaient pas liés par un rapport de causalité. Les différences observées reflétaient seulement des particularités alimentaires. Corrélation n'est pas raison. Et l'expérience menée chez la souris, si instructive soit-elle, n'est pas directement répliquable chez l'humain.



## *Des médicaments toxiques pendant la grossesse ?*

Il existe des risques environnementaux incontestables, comme de prendre certains antiépileptiques pendant le premier trimestre de la grossesse, tels que le valproate de sodium. Des anomalies congénitales du fœtus surviennent dans 6 à 8 % des cas au lieu d'environ 3 % dans la population générale ou chez les femmes atteintes d'épilepsie qui ne prennent pas de médicament. Le valproate de sodium est particulièrement tératogène quand il est associé à d'autres médicaments. Les bébés de femmes enceintes qui ont utilisé le valproate ont un risque accru de défaut de fermeture du tube neural (spina-bifida)<sup>\*4</sup> ou d'absence de descente des testicules (hypospadias). Bien que ces effets tératogènes soient largement limités à l'utilisation du valproate au cours du premier trimestre de grossesse, pendant la formation des organes de l'enfant, les effets sur le développement du cerveau peuvent survenir plus tardivement, entraînant notamment un autisme.

## *Le poids de l'héritage génétique*

Les différences entre individus dépendent de leur bagage génétique et de l'environnement dans lequel ils grandissent. Mais comment évaluer les parts respectives du premier et du second ? Comment faire la part entre ce qui est hérité et ce qui est acquis, en particulier quand il s'agit d'autisme ? Benjamin Neale, un généticien à l'Institut BROAD à Boston, a parfaitement résumé le principe d'héritabilité sur son site Internet<sup>\*5</sup>. L'héritabilité oscille entre 0 (la génétique n'explique rien) et 1 (la génétique explique tout). Ainsi, dans la population générale, l'héritabilité de l'autisme est à peu près

de 0,8, celle du quotient intellectuel de 0,5 et l'héritabilité des heures de sommeil par nuit est plutôt de 0,15. L'héritabilité exprime donc la prédictibilité génétique d'un caractère donné – si nous étions en mesure de détecter tous les effets génétiques en cause. Mais elle se rapporte à une population, et non à un individu donné. Elle dépend du fonds génétique de cette population, de son environnement.

### **En bref : la contribution génétique à l'autisme**

Pour ce qui est de l'autisme, son héritabilité est très forte. Autrement dit, le rôle joué par les variations génétiques dans l'apparition des troubles est très important, plus proche de 1 que de 0.

Mais l'autisme n'est pas un destin pour autant, car il peut être modulé au cours du développement de la personne.

Plusieurs méthodes permettent de quantifier l'héritabilité d'un caractère, c'est-à-dire le bagage génétique qui contribue à la différence entre les individus. La première, traditionnelle, utilise une particularité génétique, la jumeauté. Les vrais jumeaux ou jumeaux monozygotes (MZ) sont issus d'un œuf fécondé unique. Les faux jumeaux ou jumeaux dizygotes (DZ) sont issus de deux œufs fécondés. Les jumeaux MZ partagent donc le même génome (à l'exception de quelques mutations *de novo*) alors que les jumeaux DZ n'ont en commun que 50 % de leur génome (comme un frère et une sœur non jumeaux). Le raisonnement est simple : si les jumeaux MZ se ressemblent plus que les jumeaux DZ, on peut avancer que cette ressemblance est liée à leur héritage génétique (puisque'ils partagent le même génome).

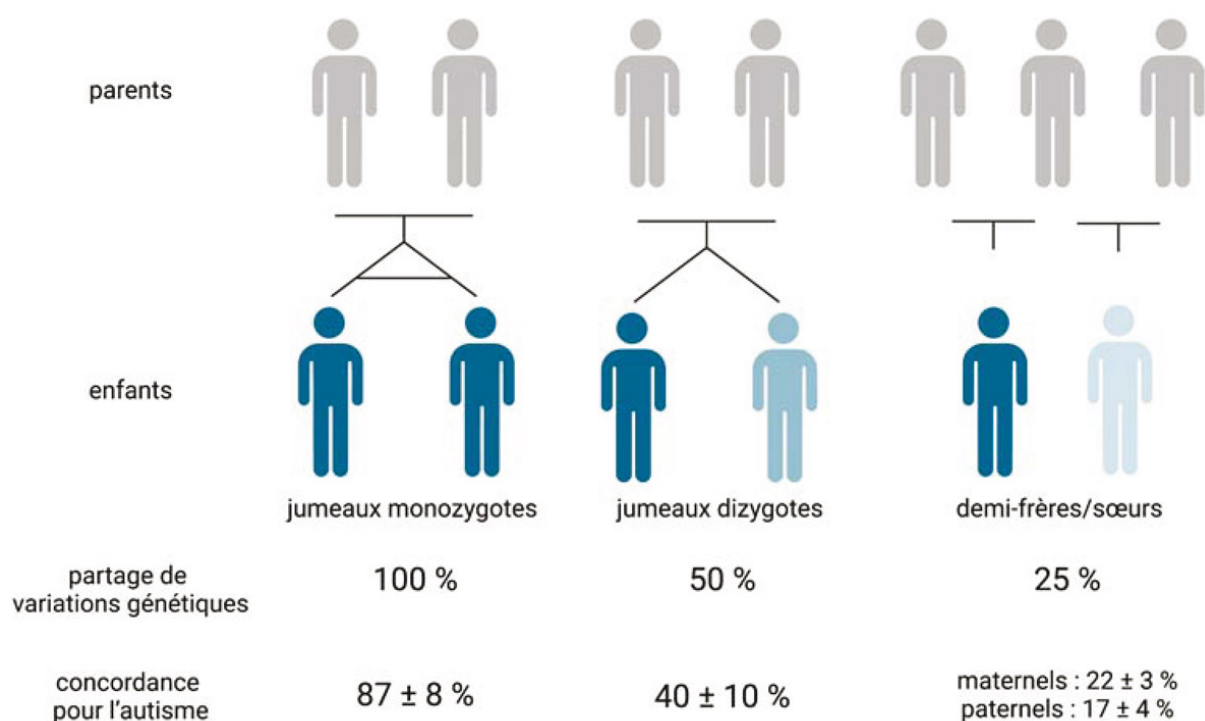
La méthode a cependant ses limites. Entre 10 à 40 naissances sur 1 000 seulement sont des jumeaux, dont un tiers seulement correspond à des jumeaux MZ. Il est donc difficile pour des occurrences rares dans la population de disposer d'un nombre suffisant de jumeaux MZ ou DZ pour mener une étude solide. D'autre part, et en particulier pour les traits de

comportements, la relation fusionnelle qui existe entre les jumeaux MZ peut brouiller les estimations d'héritabilité car ces jumeaux peuvent avoir tendance à vouloir se ressembler.

La deuxième méthode étudie la transmission de la caractéristique étudiée d'une génération à une autre au sein des familles. L'idée est très similaire aux études de jumeaux car nous pouvons aussi estimer la distance génétique entre les individus apparentés. Les parents ont transmis chacun la moitié de leur génome à leurs enfants. Les frères et sœurs partagent ainsi 50 % de leur génome entre eux. Plus éloignés, les cousins germains partagent 12,5 % de leur propre génome et ainsi de suite. En comparant la distance génétique et la concordance des phénotypes, on peut ainsi calculer une héritabilité. Cette méthode est utile en ce qu'elle permet d'étudier l'héritabilité de différences phénotypiques<sup>\*6</sup> relativement rares, mais elle souffre aussi de biais méthodologiques. En effet, les familles partagent davantage que leurs gènes et la présence d'un certain trait dans une famille n'est pas obligatoirement due à des variations génétiques partagées.

## *Les études de jumeaux*

Depuis les années 1970, les études ont toujours rapporté une concordance plus élevée pour l'autisme chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes<sup>6</sup>. En 2016 et 2017, des analyses sur un très grand nombre de participants ont révélé que les corrélations pour les jumeaux monozygotes étaient presque parfaites, autour de 0,90<sup>7</sup>. La corrélation des jumeaux dizygotes était moins élevée, en moyenne égale à 0,40. L'héritabilité était estimée à 87 % (figure 2). Ces études révèlent aussi qu'une part importante de la contribution génétique à l'autisme est partagée avec d'autres conditions telles que le trouble de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) et les troubles d'apprentissage.



**Figure 2. Les proximités génétiques et la concordance de l'autisme chez les jumeaux.**

Plus les frères et sœurs d'une personne autiste partagent des variations génétiques transmises par leurs parents, plus la probabilité qu'ils soient eux aussi autistes est grande (concordance pour l'autisme). Quand un enfant est autiste, son jumeau monozygote a en moyenne 87 % de probabilité d'être autiste lui-même. Cette concordance est de 40 % pour les jumeaux dizygotes et de 17 à 22 % pour les demi-frères et sœurs. Le premier article de Susan Folstein et Michael Rutter en 1977 portait sur 21 paires de jumeaux dont 11 monozygotes et 10 dizygotes. Les statistiques de cette figure sont tirées de la dernière étude de Sandin *et al.* publiée en 2017 qui concernait 37 570 paires de jumeaux, 2 642 064 paires de frères et sœurs, ainsi que 432 281 paires de demi-frères et demi-sœurs maternels et 445 531 de demi-frères et demi-sœurs paternels. Parmi eux, 14 516 personnes avaient reçu un diagnostic d'autisme.

## *Les études familiales*

La probabilité d'avoir un second enfant autiste (risque de récurrence) augmente avec la proportion du génome que cet enfant partage avec un frère ou un parent autiste. En 2017, dans un échantillon de 14 516 enfants diagnostiqués avec autisme, Sven Sandin, un épidémiologiste du Karolinska Institute à Stockholm, et ses collaborateurs ont estimé l'héritabilité de l'autisme à 0,83<sup>\*7</sup> et l'influence de l'environnement non partagée par les enfants a été estimée à 0,17<sup>\*8</sup>.

Comme l'autisme est plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes, en 2017, une étude américaine à grande échelle a évalué le risque de récurrence d'avoir un enfant avec autisme lorsque les parents ont déjà un fils ou une fille avec autisme<sup>8</sup>. Cette étude a montré que les familles avec un garçon ou une fille autiste ont une probabilité plus forte que la moyenne d'avoir un autre garçon ou une autre fille autiste (dans la population générale, la probabilité d'avoir un enfant autiste est de 1 à 2 %. Cette probabilité augmente quand les parents ont déjà eu un enfant autiste : elle est de 13 à 17 % d'avoir un garçon autiste et de 4 à 8 % d'avoir une fille autiste)<sup>\*9</sup>. La très grande contribution de la composante génétique dans l'autisme est sans cesse démontrée. En 2019, sur 2 001 631 personnes provenant de cinq pays différents (Danemark, Finlande, Suède, Israël et Australie), 22 156 personnes (1,1 %) avaient reçu un diagnostic d'autisme, avec une héritabilité de 80,8 %. Aucun effet maternel n'avait été noté<sup>9</sup>.

Des chercheurs ont également voulu savoir si l'héritabilité de l'autisme avait changé au cours de ces dernières vingt-cinq dernières années. Leur travail a porté sur des jumeaux nés en Suède entre 1982 et 1991. Conclusion ? Les facteurs génétiques jouent toujours un rôle majeur dans l'apparition de l'autisme. « Il est donc peu probable que des facteurs environnementaux expliquent l'augmentation de la prévalence de l'autisme », concluent-ils<sup>10</sup>. Depuis cinquante ans, donc, et quelles que

soient les populations étudiées, les résultats concordent. La contribution génétique à l'autisme est très forte, avec des estimations d'héritabilité de plus de 80 %. Une partie de cette composante génétique à l'autisme est partagée avec la composante génétique d'autres troubles comme le TDAH. Mais ces études d'héritabilité ne nous disent rien sur les gènes impliqués, ni sur le nombre des variations génétiques impliquées, leur nature et leur fréquence dans la population. Au cours des trente dernières années, des analyses de caryotype, de gènes candidats et des analyses du génome entier ont été réalisées pour répondre à ces questions.

### *Une composante génétique évidente... mais difficile à faire admettre*

La dimension génétique de l'autisme est incontestable pour nous, scientifiques, mais certaines théories ont mené la vie dure aux parents. Je me souviens de cette femme qui s'est approchée de moi à l'issue d'une conférence que je donnais : « J'ai pu garder mon enfant grâce aux chercheurs. » Comme beaucoup d'autres mères d'enfant autiste, elle avait été accusée de maltraitance et menacée de perdre la garde de son enfant. Et ce, avant que l'identification de certains gènes ait prouvé que l'autisme était avant tout génétique, un acquis libérateur pour les familles. La situation pour les parents et en particulier pour les mères reste cependant catastrophique, notamment en France, et les associations de personnes autistes ont établi un annuaire national d'experts à destination des magistrats pour tenter de limiter la casse. À l'issue de ma première conférence sur la génétique de l'autisme, un père m'a remercié, très ému : « C'est la première fois que j'entends parler d'autisme sans idéologie. » Je n'ai pas immédiatement compris ce qu'il voulait dire, mais maintenant je

sais. Aborder l'autisme en respectant la démarche scientifique, « sans idéologie » donc, déculpabilise les parents, qui ont longtemps été tenus comme responsables de l'éclosion du trouble chez leur enfant.

## *Conclusion*

La recherche scientifique a progressivement donné une meilleure visibilité et une meilleure lisibilité à l'autisme. Des outils diagnostiques cernent maintenant finement les comportements et particularités des personnes autistes. Ils prennent également de mieux en mieux la mesure des troubles qui y sont associés (déficience intellectuelle, TDAH). Pour rendre compte de cette diversité de l'autisme, la neurologue Mary Coleman aux États-Unis et le psychiatre Christopher Gillberg en Suède ont adopté l'expression d'« autismeS » avec un « s ». Leur emboîtant le pas, la psychologue anglaise Francesca Happé écrit en 2006 un texte important intitulé : « Il est temps d'abandonner l'idée qu'il existe une seule explication de l'autisme. » Elle y démontre que la triade autistique définie par Lorna Wing, qui comporte les interactions sociales, les stéréotypies et les problèmes de langage, résulte d'une combinaison de facteurs : des facteurs environnementaux tels que l'exposition à certains médicaments pendant la vie fœtale de l'enfant, mais surtout l'hérédité, donc la génétique. Mon laboratoire à l'Institut Pasteur travaille depuis vingt ans sur les mécanismes biologiques complexes qui fondent cette diversité neurologique ! Nous avons identifié en 2023 les premiers gènes associés à l'autisme sans déficience intellectuelle, une étape essentielle vers la compréhension de l'autisme. Ces découvertes font l'objet de la deuxième partie de ce livre.

## PARTIE II

# La génétique de l'autisme

*« The Brain – is wider than the Sky  
For – put them side by side  
The one the other will contain  
With ease – and you – beside<sup>\*1</sup>. »*

Emily DICKINSON.

Au début des années 2000, Philippe Kourilsky, alors directeur de l'Institut Pasteur, a créé les « groupes à cinq ans » pour donner à des jeunes chercheurs la chance de monter leur équipe et pour soutenir ainsi de nouveaux thèmes de recherche. Le 1<sup>er</sup> avril 2003, mon laboratoire Génétique humaine et fonctions cognitives a donc été officiellement créé dans le département de neurosciences que dirigeait le neurobiologiste Jean-Pierre Changeux. Il regroupe maintenant une quinzaine de chercheurs, psychiatres, neuroscientifiques et généticiens avec un objectif : identifier et comprendre les mécanismes biologiques associés à l'autisme. Cette partie du livre retrace l'identification des premiers gènes associés à l'autisme.



## CHAPITRE 5

# L'exploration des gènes et de leurs variations

Rappelons brièvement ce qui compose notre base de travail. Le corps humain comprend entre 30 000 et 40 000 milliards de cellules, qui résultent de milliers de divisions cellulaires à partir de la première cellule formée par la rencontre d'un ovocyte<sup>\*1</sup> de la mère et d'un spermatozoïde du père. Lors de ces divisions, les cellules vont avoir petit à petit des destins différents pour devenir cellules du cœur, du rein ou du cerveau. Cette différenciation cellulaire se fait à des moments successifs du développement du fœtus puis de la personne.

### *Un seul génome, de multiples organes*

Chacune des cellules humaines (à part les globules rouges) contient un noyau qui renferme 46 chromosomes. Un chromosome, un long filament d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui mesurerait 2 mètres s'il était déroulé, est fortement compacté pour tenir dans le noyau qui mesure 10 à 20 micromètres<sup>\*2</sup>. L'ADN est lui-même composé de molécules, les nucléotides, que l'on désigne par leur initiale, A, T, C, G pour adénine, thymine, cytosine et guanine. La molécule d'ADN porte de nombreuses

sections génomiques plus ou moins grandes que nous appelons gènes. Ces gènes codent des informations importantes pour le développement et le fonctionnement de notre corps. L'ensemble des chromosomes, appelé génome, contient environ 3,1 milliards de nucléotides ! Nous avons plus de 22 000 gènes dans notre génome, qui sont à l'heure actuelle pratiquement tous identifiés : nous savons où chacun commence et où chacun finit sur le brin d'ADN. Les gènes portent généralement un nom, choisi souvent par les généticiens par rapport à la fonction biologique de la protéine qu'ils vont produire. Les gènes peuvent se ressembler et ainsi former une « famille de gènes » avec des fonctions biologiques proches.

### **En bref : il n'y a pas de « gène de l'autisme »**

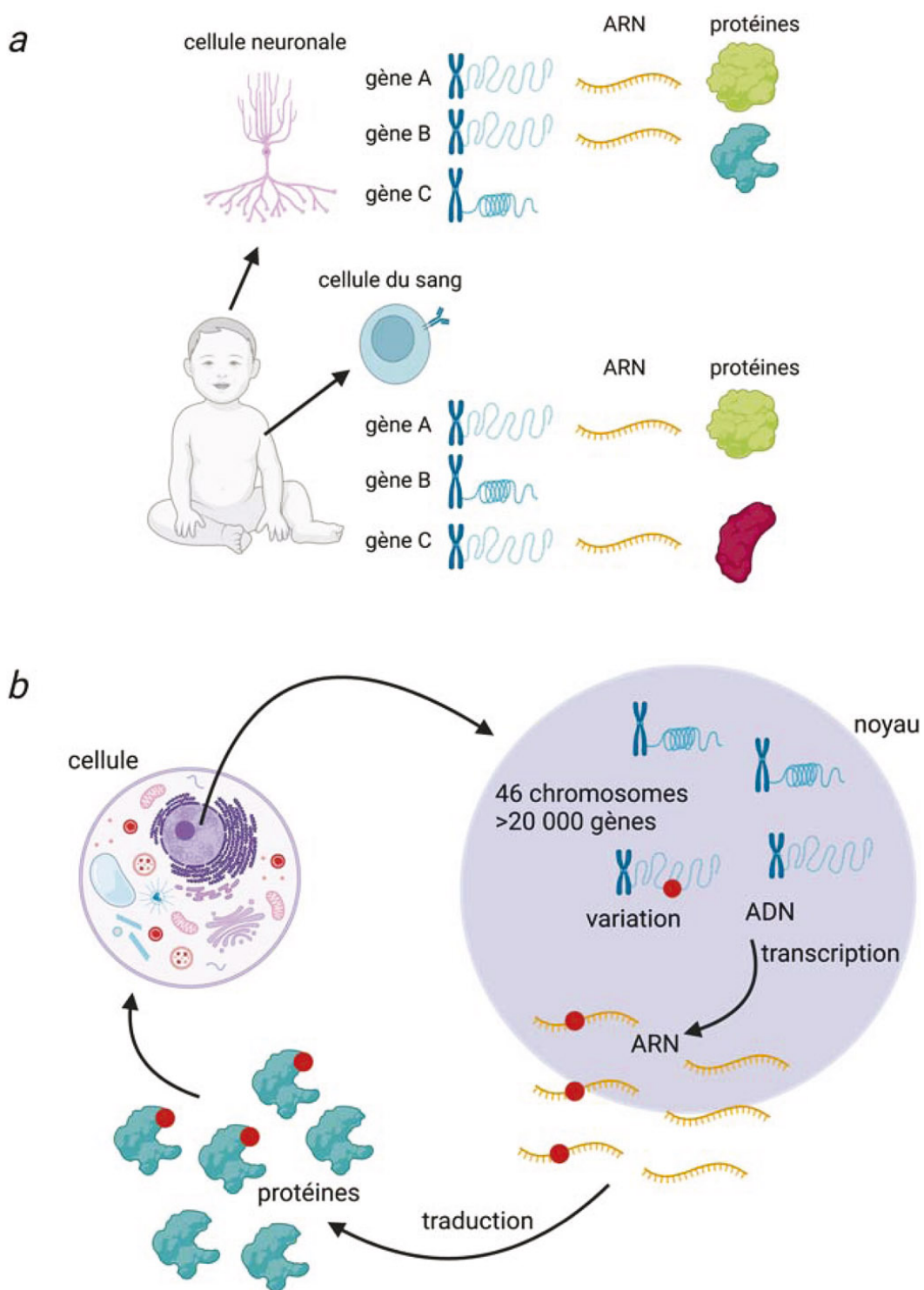
En génétique, il existe des raccourcis malheureux qui désignent le nom du gène par l'effet d'une mutation qui modifie sa fonction. On parle de « gène du diabète » ou de « gène du cancer ». Concernant l'autisme, les gènes que nous avons identifiés jouent un rôle important dans la formation des synapses qui établissent la connectivité des neurones, mais ce sont des variations génétiques de ces gènes qui modulent cette connectivité et augmentent la probabilité d'être autiste. L'expression de « gènes de l'autisme » est abusive.

## *Les gènes comme supports de l'information*

Les informations portées par les gènes sont transcrites d'abord dans le noyau des cellules pour produire la molécule d'acide ribonucléique messager ou ARNm, puis traduites en protéines dans le cytoplasme de ces cellules ([figure 3](#)). Alors que tout l'ADN résulte de la combinaison de quatre nucléotides (les fameux A, T, G, C), et que l'ARNm est aussi une combinaison de quatre nucléotides (A, U, G, C), la protéine est constituée d'acides aminés (il en existe vingt différents). Une variation dans la

séquence d'ADN peut entraîner une modification de la séquence de la protéine et dans certains cas modifier sa fonction biologique. Les conséquences de ces modifications peuvent être importantes et, en fonction des protéines modifiées, augmenter la probabilité d'être autiste. Pour rappel, on appelle *génotype* le profil génétique de la personne et *phénotype* toutes les caractéristiques observables de la personne.

Les parties codantes, qui contiennent l'information génétique pour fabriquer les protéines, ne constituent que 1 % du génome ! La majorité du génome est donc constituée de séquences d'ADN très souvent répétées, non géniques, dont on connaît mal l'utilité sinon que ces séquences régulent l'expression des gènes<sup>\*3</sup>.



**Figure 3. Les différentes étapes de l'expression des gènes.**

a. Le corps d'une personne est constitué d'environ 30 000 milliards de cellules. Chaque cellule possède le même génome composé de 46 chromosomes (23 paires, dont la

dernière est composée de deux chromosomes X pour les femmes et d'un chromosome X et un chromosome Y pour les hommes). Les gènes (> 20 000), s'ils sont présents dans toutes les cellules, ne sont pas toujours exprimés en ARN et en protéines. Cela va dépendre du type de cellule. Il faut que l'ADN soit peu comprimé (on dit « décondensé ») pour qu'un gène puisse être transcrit en ARN puis traduit en protéines. Certains gènes, comme ici le gène A, sont exprimés dans toutes les cellules. Ce sont les « gènes de ménage », essentiels pour certaines fonctions vitales de la cellule, comme sa fourniture en énergie. D'autres, comme les gènes B et C, ne sont exprimés qu'à certaines périodes du développement et/ou dans certains types cellulaires. Ces gènes sont impliqués dans des fonctions spécifiques de certains organes : le gène B dans le fonctionnement des neurones et le gène C dans l'immunité grâce aux cellules du sang.

**b.** Dans le noyau de chaque cellule, l'ADN des gènes peut donc être transcrit en ARN puis traduit en protéines. Ces protéines contribuent à la structure et à la fonction des cellules de l'organisme. Mais certaines variations génétiques modifient les séquences des ARN et des protéines. Ces modifications de séquence peuvent être sans conséquence, peuvent parfois supprimer la fonction d'un gène ou peuvent au contraire la renforcer.

## **En bref : où chercher les variations génétiques ?**

Les variations génétiques sont réparties sur l'ensemble du génome. On les retrouve à la fois dans les gènes codant les protéines et dans les segments génomiques ne codant pas les protéines mais étant impliqués dans la régulation de l'expression des gènes.

Chaque être humain a 23 paires de chromosomes. Chaque paire est constituée d'une copie venant de la mère et d'une copie venant du père. Arrêtons-nous sur la 23<sup>e</sup> paire qui détermine le sexe. Une fille a hérité de deux chromosomes X, un de sa mère et un de son père. Un garçon a hérité d'un chromosome X de sa mère et d'un chromosome Y de son père. Cette particularité le rend plus vulnérable à certaines maladies génétiques dont les gènes sont localisés sur le chromosome X (comme l'hémophilie ou certaines déficiences intellectuelles). Comme il n'y a qu'un seul chromosome, le garçon ne possède qu'une copie du gène. Si celui-ci est muté, il n'existe donc pas de recours. À l'inverse, la fille, possédant deux chromosomes X, dispose de deux copies du gène. Si chez elle une copie est mutée, l'autre copie reste fonctionnelle et la protège de l'effet de cette

mutation. Les premiers gènes que nous avons associés à l'autisme, les neuroligines *NLGN3* et *NLGN4X* font partie de ces gènes situés sur le chromosome X.

## *L'expression des gènes et le rôle du compactage du génome*

Chaque cellule possède l'ensemble des gènes mais elle n'en utilise qu'une partie, ce qui explique que les cellules du corps soient si différentes dans leur forme et leur fonction. Une cellule neuronale, par exemple, contient le même génome qu'une cellule rénale mais elle n'exprime pas les mêmes gènes. La transcription des gènes en ARNm puis la traduction des ARNm en protéines varient selon les organes. D'un type cellulaire à l'autre, ce ne sont pas les mêmes segments du génome qui sont exprimés.

Ainsi, la première étape de l'expression d'un gène, c'est-à-dire sa transcription en ARNm, dépend du niveau de compaction de l'ADN dans le noyau de la cellule. Lorsqu'une région du génome est extrêmement compactée, les gènes contenus dans cette région ne vont pas être transcrits en ARNm ou très peu. Au contraire, si une région du génome est plus relaxée, les gènes contenus dans cette région vont être plus souvent exprimés. Ce remodelage de la chromatine<sup>\*4</sup> est assuré par différents mécanismes très complexes.

Le génome est donc compacté et modelé différemment dans chaque cellule du corps, d'où le fait que certaines cellules expriment un gène plutôt qu'un autre. Toutefois, certains gènes sont exprimés dans toutes les cellules. Ces gènes « ubiquitaires » ou « gènes de ménage » participent par exemple à la fourniture de l'énergie dans la mitochondrie et à la constitution du squelette des cellules, les cytosquelettes. D'autres gènes ne s'expriment

qu'à certains moments, le jour ou la nuit, ou selon l'état physiologique de la cellule, de l'organe ou de la personne. On compte aussi des gènes dits *tissue-specific* qui sont, comme leur nom l'indique, exprimés uniquement dans certaines cellules ou certains organes. Par exemple, des gènes sont spécifiquement exprimés dans les neurones d'une région cérébrale bien délimitée. Rappelons-le : les neurones, ces cellules du cerveau, ont la particularité d'exprimer des gènes de très grande taille. Par exemple, le gène *CNTNAP2* est constitué de plus de 2 millions de nucléotides. Pour que ce gène soit transcrit en ARNm, il faut compter plus de 6 heures ! Mais il existe aussi des gènes de petite taille, spécifiques au cerveau...

La structure du génome – les 23 paires de chromosomes, la succession des gènes et des parties non codantes sur les bras des chromosomes... – est quasiment la même chez tous les êtres humains. Nous avons tous les mêmes chromosomes, avec les mêmes emplacements de gènes. Le projet « Génome humain » a été lancé en 1985 par de très nombreux chercheurs dans le monde et une première séquence de référence a été publiée en 2001. Vingt ans plus tard, en 2022, les généticiens ont enfin réussi à établir la séquence complète du génome.

Ce génome de référence n'est pas un modèle de génome idéal, il est le résultat d'un assemblage d'un certain nombre de génomes particuliers. Il sert de point de comparaison. En se répartissant le travail de décryptage de parties de génome, puis en mettant en commun leurs résultats, les chercheurs ont réussi à reconstituer la succession des séquences d'ADN – gènes et séquences non codantes – dans l'ensemble du génome, et donc à recomposer un génome humain complet. Ce génome de référence est donc en réalité une mosaïque réalisée à partir de plusieurs génomes, portant les variations génétiques propres aux personnes qui ont donné leur ADN pour ce séquençage.

L'aventure vaut le détour. Les premières publications ont commencé en 2001. Deux versions étaient alors présentées. Une séquence publiée dans la

revue *Nature* provenait de travaux universitaires largement financés par les États-Unis. L'autre séquence, dans la revue *Science*, avait été réalisée par la société Celera Genomics dirigée par Greg Venter. Ces deux versions étaient très proches. Les étapes de cette compétition folle entre le consortium académique et Greg Venter sont bien connues.

Mais qui étaient les « donneurs » ? Du côté du consortium académique, la séquence avait été générée à partir de l'ADN de 20 donneurs dont l'identité est restée secrète. Nous savons cependant que plus de 70 % de la séquence du génome provient d'un seul donneur masculin anonyme originaire de Buffalo dans l'État de New York (nom de code RP11).

Pour la séquence réalisée par la compagnie Celera, l'ADN de 21 individus a été utilisé pour générer les fragments d'ADN et, parmi ces 21, 5 seulement ont été utilisés pour le séquençage. Greg Venter, le président de la compagnie, n'a jamais caché que son ADN personnel faisait partie des 21 individus de départ !

Ces deux séquences recomposées ont permis de mieux comprendre l'architecture de notre génome. En revanche, la question de la variabilité du génome humain, à savoir l'existence de différences génétiques entre les individus, restait encore très mal connue. Or mieux comprendre ces polymorphismes génétiques nous permettrait de répondre à des questions importantes concernant l'histoire des populations humaines et la vulnérabilité aux maladies. Plusieurs consortia dans le monde y travaillent.

## *L'existence des variations génétiques*

Si nous avions toutes et tous exactement le même génome, nous serions comme de vrais jumeaux, des clones, et nos différences seraient seulement liées à notre environnement et à notre mode de vie. Or, si nous avons tous les mêmes gènes, il existe d'un individu à l'autre, à certaines localisations,



des différences dans les séquences de nucléotides qui les composent. Ces variations génétiques dans les différentes versions d'un même gène, appelées « allèles », participent à notre individualité. Elles influent sur l'expression et la fonction des gènes qui ensuite façonnent nos particularités physiques et cognitives et nos vulnérabilités à des maladies.

Savoir qu'il existe des variations génétiques chez l'être humain est un acquis auquel est attaché le nom du professeur Jean Dausset, prix Nobel de physiologie (ou médecine) en 1980 pour ses travaux. Le premier, il a localisé sur le chromosome 6 une région du génome jouant un rôle crucial dans la réponse immunitaire contre les maladies et dans les rejets de greffes entre individus. Ce « complexe majeur d'histocompatibilité » (CMH) ou « système HLA » est l'un des fragments d'ADN qui est le plus polymorphe, c'est-à-dire dont la séquence d'ADN est la plus variée entre les individus. Du fait de cette diversité, un organe transplanté est immédiatement reconnu comme du « non-soi » par le système immunitaire du receveur et il est rejeté. Plus le CMH est différent entre les deux personnes, plus violent est le rejet de la greffe.

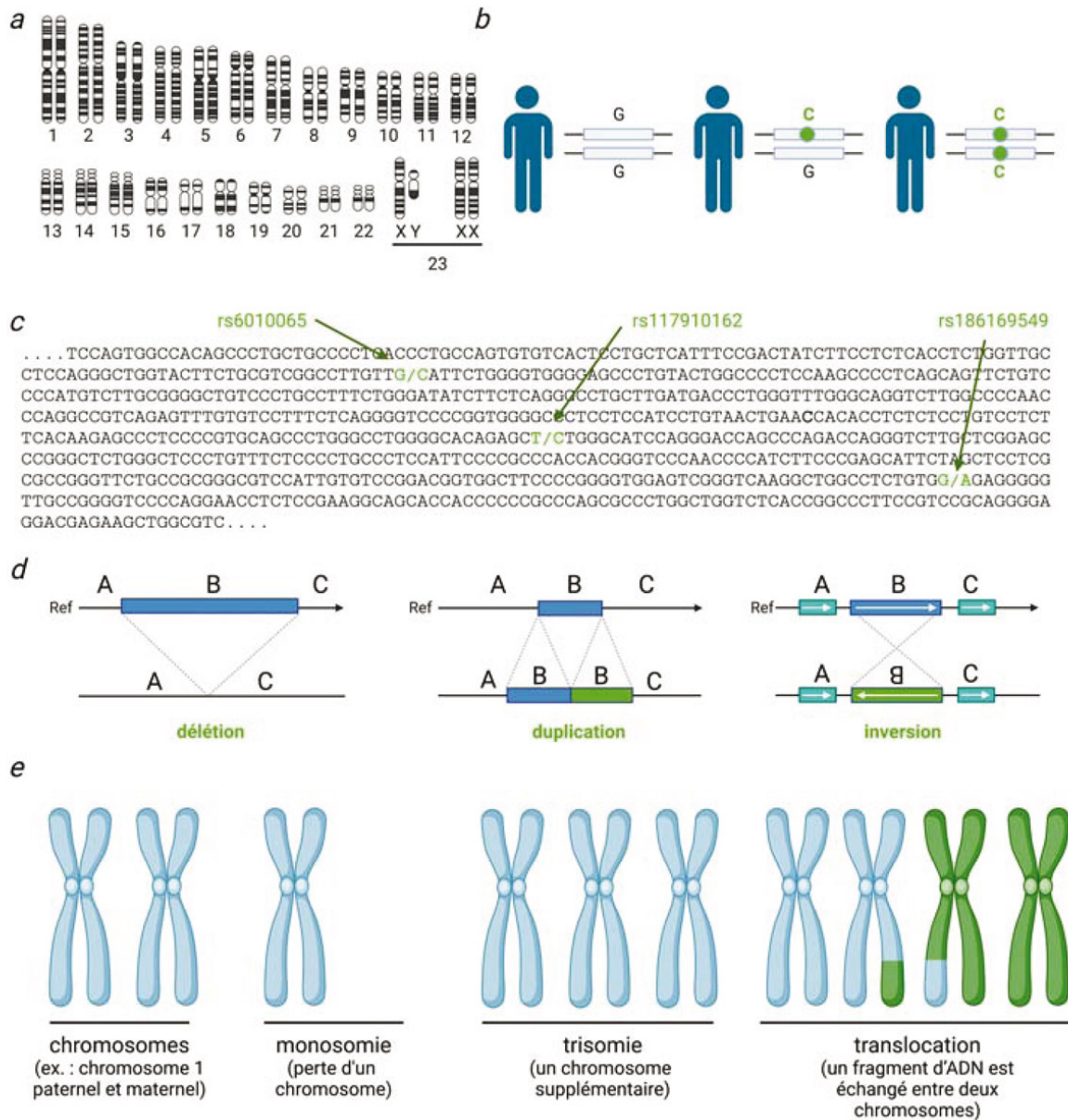
Jean Dausset a vite saisi qu'une meilleure connaissance des variations génétiques permettrait d'identifier celles qui étaient responsables des maladies. En 1984, il a créé le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH, prononcé cef). Grâce à lui, et avec le soutien financier de l'Association française contre les myopathies (l'AFM et les journées du Téléthon), les premières cartes génétiques et physiques du génome humain ont été produites. Par la suite, de nombreux projets ont été lancés dans le monde pour étudier la diversité génétique dans et entre les populations. Grâce à la mise en place de catalogues de plus en plus complets des variations génétiques, nous continuons d'identifier celles qui contribuent à nos différences physiques, de capacités cognitives et de vulnérabilité à des maladies.

## *Les variations génétiques, des plus petites aux plus grandes*

La génétique est la science des gènes, mais elle est surtout la science des variations génétiques ([figure 4](#)). Leur identification et leur annotation ont été indispensables à mes recherches sur l'autisme <sup>\*5</sup>.

### **En bref : le pouvoir des variations génétiques**

Certaines variations génétiques modifient le nombre des chromosomes, d'autres changent uniquement un nucléotide du génome. Dans certains cas, une seule variation peut entraîner une très grande différence entre deux individus, voire être mortelle. Dans d'autres cas, c'est l'accumulation de centaines de milliers de variations génétiques qui contribue à un trait. Notre taille, par exemple, notre quotient intellectuel, notre capacité à percevoir les émotions des autres ou encore notre vulnérabilité à une maladie. On retrouve ces différents scénarii dans la génétique de l'autisme.



**Figure 4. Exemples de variations génétiques dans le génome humain.**

**a.** Chaque individu porte 23 paires de chromosomes. Les femmes ont deux chromosomes X. Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y.

**b.** Un individu peut ne pas porter de variation, ou bien être hétérozygote pour une variation génétique (la variation génétique est présente sur une seule des deux copies d'un gène qu'elle soit d'origine paternelle ou maternelle), ou être homozygote pour une variation génétique (la variation génétique est présente sur les deux copies du gène, celle héritée du père et celle de la mère).

- c. Les variations peuvent concerner un seul nucléotide de la séquence d'ADN. Les généticiens référencent les variations génétiques comme ici la variation rs6010065. Le nucléotide à cet endroit est soit G, comme dans la séquence de référence du génome, soit C.
- d. Un segment d'ADN dans le génome peut être supprimé (délétion), dupliqué (duplication) ou inversé (inversion).
- e. Dans certains cas, il y a eu perte d'un chromosome entier (monosomie), ou l'addition d'un chromosome supplémentaire (trisomie), ou échange d'un fragment d'ADN entre deux chromosomes (translocation).

- **Les SNV (*single nucleotide variants*) ou SNP (*single nucleotide polymorphism*)** qu'il faut prononcer « snip » correspondent à de simples changements de nucléotide, quand une base nucléotidique (A, T, G, C) en remplace une autre. On a l'habitude de dire SNV pour tous les variants d'un changement de nucléotide et SNP pour ceux qui sont retrouvés plus fréquemment dans la population. Sur 1 000 nucléotides, deux individus vont avoir en moyenne 999 identiques et 1 différent. Sur les 3 milliards de nucléotides de nos génomes, nous avons donc environ 3 millions de SNV/SNP qui nous sont propres <sup>\*6</sup>.

- **Les insertions/délétions (*indels*)** touchent un petit nombre de nucléotides, qui sont supprimés ou insérés. Ces variations sont moins nombreuses que les SNV/SNP mais pourraient représenter 16 à 25 % des variations génétiques, en particulier dans les régions répétées du génome.

- **Les variations structurales** : chez certains individus, une partie du génome est manquante ou, au contraire, elle est dupliquée. Les segments génomiques concernés peuvent contenir plusieurs millions de nucléotides ! Ces variations qui suppriment ou au contraire dupliquent des segments d'ADN modifient le nombre de copies des séquences d'ADN et sont donc appelées CNV (*copy number variants*). Mis à part les hommes pour les chromosomes X et Y, nous possédons deux copies de chaque gène : une copie d'origine paternelle et une copie d'origine maternelle. Les CNV vont

soit supprimer (délétion) soit dupliquer (duplication) une copie d'un fragment d'ADN. Si le fragment en question porte un gène, au lieu d'avoir deux copies de ce gène, l'individu n'a plus qu'une seule copie, dans le cas d'une délétion, ou a trois copies dans le cas d'une duplication. Ces variations structurales jouent un rôle important dans l'architecture génétique de l'autisme, comme nous le verrons plus loin dans ce livre. Il existe aussi dans certains cas de grandes inversions de la séquence génomique qui, parfois, ont également des conséquences biologiques.

- **Les anomalies chromosomiques** sont quelquefois visibles sans que l'on ait besoin de séquencer l'ADN mais seulement de placer des cellules sous un microscope (on appelle cette technique le caryotype). Dans la trisomie 21, appelée aussi syndrome de Down, les personnes ont dans toutes ou dans une partie de leurs cellules un chromosome 21 supplémentaire. Parfois, des morceaux ou même des bras entiers de chromosomes sont déplacés. Par exemple, un fragment du chromosome 22 se trouve sur le chromosome 7 et *vice versa*. Ces anomalies chromosomiques sont en général létales. Elles bloquent le développement de l'embryon à des stades plus ou moins avancés et provoquent la plupart du temps des fausses couches.

Si l'on imagine que le génome est un roman-fleuve en 46 tomes, on peut donc trouver des coquilles d'une seule lettre (les SNV/SNP), des mots dupliqués ou supprimés (les *indels*), des pages entières dupliquées ou supprimées (les CNV), des pages à l'envers (les inversions) et, dans quelques rares cas, un tome entier en plus (le chromosome supplémentaire de la trisomie 21) ou en moins (le chromosome manquant du syndrome de Turner). Ces variations, même modestes, peuvent modifier considérablement le message du roman... ou ne pas le changer du tout.

## *Comment ces variations génétiques apparaissent-elles ?*

Lors de la division cellulaire, la réplication de l'ADN permet d'obtenir des cellules dotées du même génome. Ce recopiage est extrêmement fiable : des parents à l'enfant, on compte en moyenne seulement une erreur tous les 100 millions de nucléotides ! Mais notre génome étant composé de 3 milliards de nucléotides, cette erreur de recopiage peut finir par peser. Elle crée chez l'enfant 30 à 60 variations non présentes dans les génomes de ses parents. On les appelle des mutations *de novo*.

Les mutations *de novo* ponctuelles, qui n'impliquent qu'un seul ou que quelques nucléotides seulement, apparaissent majoritairement (dans 70 cas sur 100) sur le chromosome du père. En effet, les cellules germinales à l'origine des ovules ne se divisent quasiment pas alors que les cellules germinales à l'origine des spermatozoïdes ont continué à se diviser avant la fécondation, pendant toute la vie de l'homme. Or, lors de la division de ces cellules germinales, l'ADN se réplique. Des mutations apparaissent donc. D'ailleurs, plus le père est âgé, plus le nombre de mutations *de novo* dans le génome de l'enfant est élevé (chaque année de plus chez le père se traduit en moyenne par deux mutations *de novo* supplémentaires chez l'enfant).

## En bref : distribution des variations génétiques dans la population

Par rapport à la séquence de référence du génome humain, nous avons 3 millions de variations génétiques de différentes sortes dans notre génome :

- 20 à 80 variations *de novo* (présentes dans notre génome mais qui n'existaient pas chez nos parents) ;
- moins de 30 000 variations (soit moins de 0,1 % du total de nos variations) dites privées, c'est-à-dire très rares et partagées uniquement par plusieurs membres de notre famille ;
- environ 120 000 variations (soit moins de 4 % du total de nos variations) qui sont des variations surtout présentes dans la population dont nous sommes issus ;
- et l'écrasante majorité de nos variations (95 %) est partagée avec plus de 1 personne sur 20 dans le monde !

## *Quelles sont les conséquences de ces millions de variations génétiques ?*

Selon leur nature et leur localisation dans le génome, les variations génétiques peuvent être neutres ou avoir des conséquences fonctionnelles parfois sévères, entraînant des changements dans le corps, y compris dans le cerveau ([figure 5](#)).

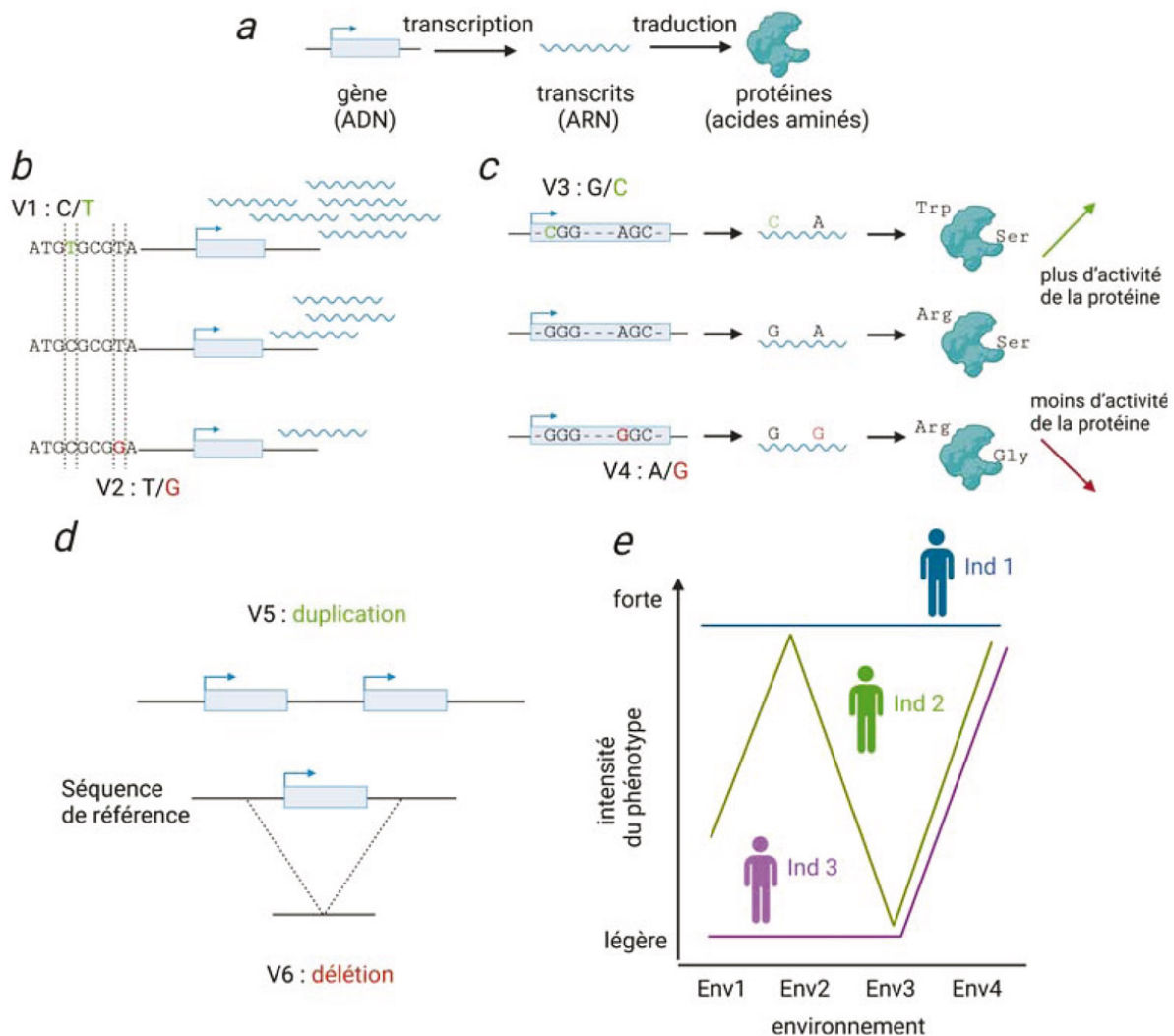
- **Les variations génétiques modifient l'expression d'un gène.** Notre génome compte en effet des milliers de variations dites régulatrices qui augmentent ou réduisent l'expression d'un ou de plusieurs gènes. Ainsi, un individu peut avoir plus ou moins d'expression d'un gène selon la séquence de son génome<sup>\*7</sup>.

- **Les variations génétiques modifient la structure d'une protéine.** Si la variation génétique est localisée dans une partie codante du gène, elle peut modifier la séquence d'une protéine. Dans certains cas, ce changement d'un acide aminé par un autre va drastiquement modifier la fonction de la

protéine. Certaines variations génétiques que l'on appelle « perte de fonction » – comme les délétions ou la présence d'une mutation stop qui termine trop précocement la traduction de l'ARN en protéines – vont avoir pour conséquence de supprimer tout ou partie des synthèses de protéines, entraînant leur dégradation. Il existe aussi des variations génétiques appelées « gain de fonction » – comme des duplications ou certaines mutations – qui vont donner au contraire à une nouvelle fonction à la protéine ou conduire à une dérégulation de l'activité de la protéine. Dans les deux cas (perte ou un gain de fonction), cela peut entraîner une altération de la fonction biologique et, ainsi, des différences dans le développement et le fonctionnement du cerveau de la personne.

- **Les variations génétiques suppriment ou dupliquent une copie d'un gène.** Il est parfois possible que tout le gène soit supprimé ou au contraire dupliqué. C'est ce qui se passe avec les variations du nombre de copies, les CNV (*copy number variants*). On retrouve chez les personnes autistes des CNV *de novo* plus fréquemment que dans la population générale.





**Figure 5. Les conséquences des variations génétiques.**

**a.** L'expression des gènes constitués d'ADN comprend les étapes de transcription en ARN puis de traduction en protéines composée d'acides aminés.

**b.** Une variation génétique peut conduire à une augmentation (dans le cas de la variation génétique V1) ou une diminution (dans le cas de V2) des taux de transcrits du gène.

**c.** Une variation génétique (par exemple V3 G/C ou V4 A/G) peut modifier la séquence protéique de la protéine. Dans certains cas, la protéine peut avoir plus d'activité ou acquérir un gain de fonction. C'est le cas de la variation génétique V3 qui modifie un acide aminé arginine (Arg) en tryptophane (Trp) sur la séquence protéique. Ou, au contraire, l'activité de la protéine peut être réduite voire supprimée. C'est le cas pour la variation génétique V4 qui modifie une sérine (Ser) en glycine (Gly) sur la séquence protéique.

**d.** Une variation génétique peut concerner un grand segment d'ADN et ainsi dupliquer (ici dans le cas de V5) ou supprimer (V6) un ou plusieurs gènes.

e. L'impact des variations génétiques dépend du contexte génétique de la personne (l'ensemble des autres variations génétiques qu'elle porte) et de l'environnement dans lequel elle se trouve. Ici l'environnement est pris au sens large. Il comprend l'accompagnement éducatif, les traitements pharmacologiques, etc. Pour l'individu 1, quel que soit l'environnement (Env1-Env4), les symptômes seront sévères. Pour l'individu 2, les environnements Env1 et Env3 sont plutôt bénéfiques, alors que les environnements Env2 et Env4 sont très délétères. Pour l'individu 3, les environnements Env1 à Env3 sont bénéfiques alors que l'environnement Env4 est très délétère. Cette gamme de phénotypes produits par un même génotype dans des conditions environnementales différentes est appelée la « norme de réaction ».

### *L'importance du contexte, l'expressivité variable et la pénétrance incomplète !*

Les variations génétiques peuvent ainsi modifier la régulation ou la fonction des gènes. Ces modifications à l'échelle moléculaire influent ensuite sur les caractères d'un individu, ses traits physiques (la taille, la couleur des yeux), sa personnalité, sa cognition... et donc sa probabilité d'être autiste. Mais il faut comprendre que l'effet des variations génétiques dépend du contexte génétique (l'ensemble des autres variations génétiques portées par l'individu) et environnemental de la personne. Une variation génétique peut avoir des effets différents selon le contexte dans lequel se trouve le porteur de cette variation. On parle alors d'« expressivité variable » quand une même variation génétique ne conduit pas toujours au même phénotype chez les porteurs, et de « pénétrance incomplète » quand il existe des porteurs de la variation génétiques pour lesquels cette dernière n'a eu aucune conséquence sur leur phénotype. On a trop souvent l'habitude de considérer les variations génétiques comme des inscriptions gravées dans le marbre qui vont obligatoirement décider de notre destin.

## **En bref : les variations génétiques n'ont pas un pouvoir absolu**

Si, parfois, une même variation génétique a un effet majeur et similaire chez tous les porteurs de cette variation, dans la grande majorité des cas les variations génétiques sont des facteurs qui augmentent la *probabilité* d'un phénotype : le contexte environnemental peuvent fortement modifier leur effet. Les généticiens appellent cela la « norme de réaction ».

Ce concept a été introduit par le zoologiste allemand Richard Woltereck en 1909. La norme de réaction décrit comment un seul génotype peut aboutir à des phénotypes différents dans toute une gamme d'environnements variés. La proposition : « une variation génétique = un phénotype » est fausse. Il faut prendre en compte le contexte génétique et environnemental de l'individu.

## *Comment connaître ses variations génétiques, son génotype ?*

La méthode la plus ancienne pour établir le profil génétique d'une personne, le caryotype, ne révèle que la forme et le nombre des chromosomes. C'est elle qui a été utilisée pour détecter la trisomie 21 ou d'autres anomalies chromosomiques.

Une autre méthode consiste à utiliser des puces à ADN. Le principe est simple : sur une petite lame, on a des milliers, voire des millions, de séquences d'ADN et l'on y dépose ensuite l'ADN de la personne dont il faut faire le profil génétique. L'ADN de la personne s'apparie alors à celui qui est déposé sur la « puce à ADN » et une analyse informatique détecte ensuite si l'ADN de la personne est différent de celui qui a été placé sur la puce<sup>\*8</sup>. Cette méthode bon marché (moins de 30 euros la puce) permet

d'obtenir le génotype de centaines de milliers de variations génétiques pour un individu. En revanche, elle n'informe que sur les variations déjà présentes sur la puce, c'est-à-dire les plus fréquentes dans la population.

Pour avoir accès à la séquence ADN des variations rares et propres à un individu, il faut séquencer son ADN. Une méthode longtemps utilisée est le séquençage de l'exome (ou WES pour *whole exome sequencing* en anglais) c'est-à-dire limité aux exons, ces parties des gènes qui codent essentiellement pour les protéines.

La dernière méthode, plus chère (entre 500 et 800 euros), est le séquençage du génome complet (au WGS pour *whole genome sequencing* en anglais), c'est-à-dire l'exome<sup>\*9</sup>, mais aussi tous les segments qui ne codent pas les protéines : les introns et les parties intergéniques. Ces régions, longtemps négligées par les généticiens, renferment en réalité des informations indispensables pour que les gènes soient exprimés au bon moment et dans les bonnes cellules.

Si l'on séquence le génome d'une personne, le génome de son père biologique et le génome de sa mère biologique, on peut déterminer quelles sont les variations transmises par l'un ou l'autre. On peut également notamment détecter les variations *de novo* apparues dans le génome de la personne et qui n'existaient chez aucun des parents. Ces mutations *de novo* jouent un rôle important dans l'autisme, principalement chez les personnes autistes avec déficience intellectuelle.

## *La fréquence des variations génétiques dans les populations*

Rappelons une loi générale ! Certaines variations génétiques apparues il y a des centaines de milliers d'années, donc très anciennes au regard de

l'histoire de l'espèce humaine, sont transmises de génération en génération dans toutes les populations du globe parce qu'elles sont sans effet sur la survie et la fertilité de l'individu. À l'inverse, une mutation qui impacte négativement l'espérance de vie de l'individu a peu de chance d'être transmise parce que ceux qui la portent meurent jeunes et ont donc peu ou pas d'enfants. Cette mutation est donc rare. Une variation fréquente serait donc ancienne et une variation rare, nouvelle ? C'est en partie vrai, mais il y a de notables exceptions. Chaque variation génétique a sa propre histoire <sup>\*10</sup> !

Autre point essentiel pour la compréhension de la génétique de l'autisme : une variation génétique n'est pas obligatoirement associée à un « effet délétère ». Certaines variations génétiques sont « positives » pour la survie ou la santé de la personne qui la porte. Ainsi, certaines variations génétiques dans le gène *FADS1* permettent de digérer le lait de vache alors que les porteurs de la séquence ancestrale ont une intolérance au lactose. Ces variations génétiques, avantageuses pour les populations qui avaient commencé l'élevage, se sont diffusées en Europe au cours de la période du néolithique il y a environ 8 500 ans. Actuellement, l'intolérance au lactose est très rare dans les pays du Nord de l'Europe (moins de 5 % de la population) alors qu'elle est encore fréquente en Asie (90 % de la population).

Le contexte environnemental de l'individu et le contexte génétique sont à prendre en compte. Il existe un exemple classique de cette interaction entre variation génétique et environnement : une variation génétique dans le gène de la  $\beta$ -globine confère une résistance aux formes graves de paludisme pour les personnes hétérozygotes, c'est-à-dire celles chez qui un des deux chromosomes porte cette mutation. D'où la fréquence importante de cette variation génétique dans les zones à risque (essentiellement l'Afrique subsaharienne). Malheureusement, une personne homozygote pour cette même variation (porteuse de la variation sur les deux chromosomes) va

développer une maladie grave appelée drépanocytose ou anémie falciforme, qui altère la forme des globules rouges, limite la fixation du dioxygène et détériore le fonctionnement de ces derniers.

Cette relation étroite qui existe entre la diversité génétique et l'histoire des individus porteurs de ces variations a permis de mieux comprendre l'histoire des populations humaines. Le généticien des populations Luigi Luca Cavalli-Sforza la compare à la copie de la Bible par les moines au cours des siècles : même si ces moines copistes s'appliquaient, ils commettaient des erreurs (l'équivalent des variations génétiques lors de la réplication du génome !). Ces coquilles étaient à leur tour recopiées par un autre moine et ainsi de suite. En reconstituant la transmission de ces erreurs, on peut ainsi retracer l'histoire des différents exemplaires de la Bible et préciser leurs filiations les plus probables.

En séquençant les génomes de milliers d'individus et en étudiant les gradients de fréquence des mutations, les généticiens ont ainsi pu remonter le cours de l'évolution et démontrer qu'*Homo sapiens* est apparu en Afrique il y a 200 000 ans. En effet, les populations africaines sont celles qui présentent le plus de variété génétique au monde et la très grande majorité des variations qui existent dans d'autres populations sont retrouvées en Afrique. Les ancêtres des populations européennes et asiatiques actuelles, sortis d'Afrique il y a environ 80 000 ans, ne représentaient qu'une part limitée des populations de ce vaste continent.

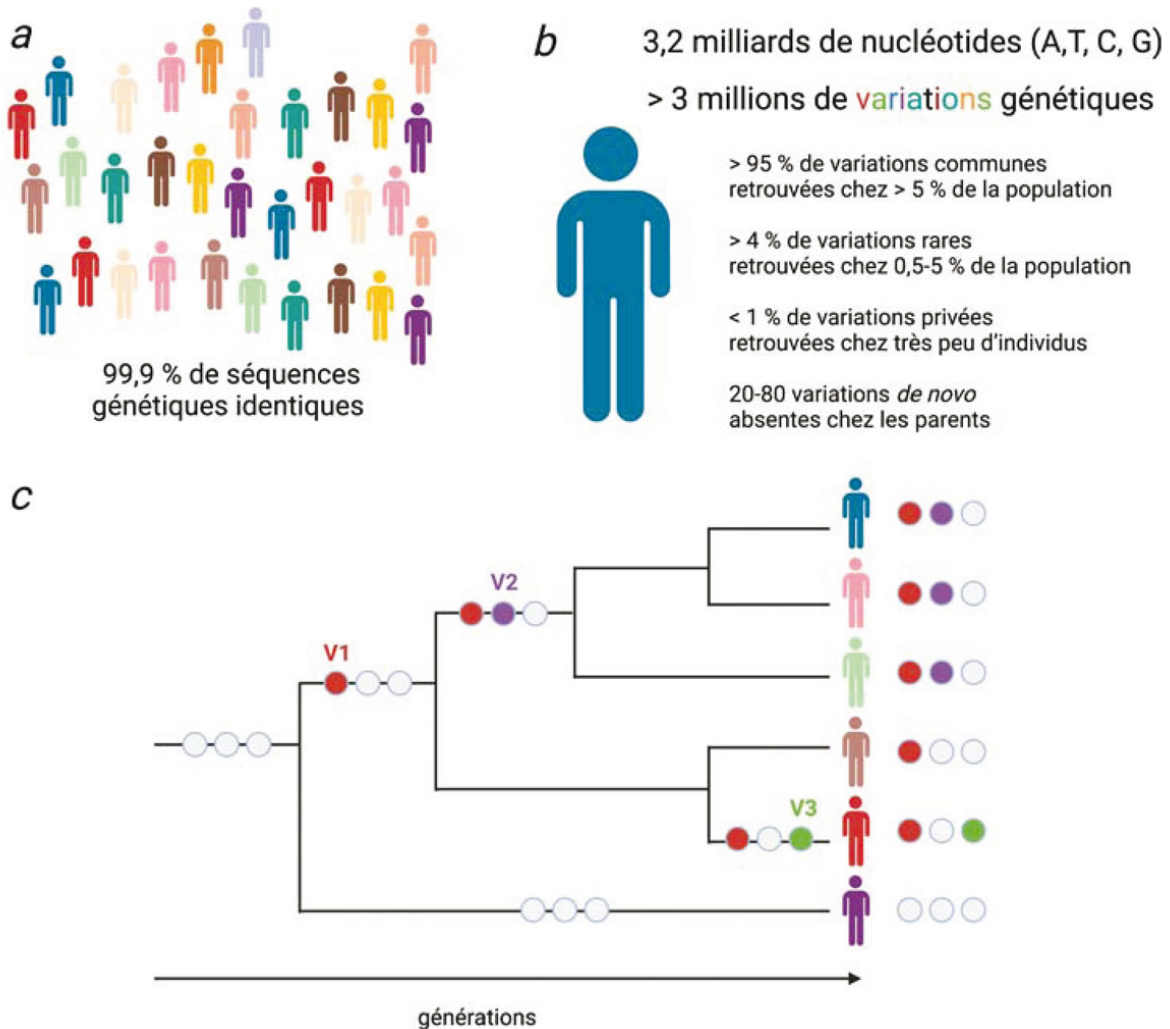
Quelle que soit leur fréquence (*de novo*, rare ou commune), les variations génétiques contribuent à nos différences, chacune d'elles à des degrés divers.

## *Variations génétiques et transmission des caractères*

Nous présentons chacune et chacun dans notre génome plus de 3 millions de variations par rapport au génome d'un autre individu ([figure 6](#)). Certaines variations remontent à nos lointains ancêtres et sont fréquentes dans la population. D'autres dites « privées », et portées uniquement par nous et par un cercle d'individus restreint, sont beaucoup plus rares. Certaines sont associées à des caractéristiques physiques particulières, voire à une probabilité plus forte d'être autiste.

Les variations ont donc des fréquences différentes dans la population et elles ont des tailles d'effets différentes. Certaines variations peuvent produire un effet causal massif car toutes les personnes porteuses de celle-ci seront des personnes autistes. On dit dans ce cas que la pénétrance de la variation génétique est complète.

La variation génétique peut dans certains cas entraîner à elle seule une cascade d'événements qui ont des répercussions importantes sur le développement et le fonctionnement de la personne. Les caractères sont dits *monogéniques* quand l'effet d'un seul gène est suffisant pour expliquer la différence phénotypique entre deux personnes. Soit une seule variation génétique sur la copie du gène paternel ou du gène maternel est suffisante pour que le caractère apparaisse – on parle alors de caractère *dominant* –, soit les deux copies du gène (paternelle et maternelle) sont mutées – on parle de caractère *récessif*.



**Figure 6. Les variations génétiques dans la population mondiale et dans chaque individu au cours des générations.**

**a.** Les humains sont très semblables sur le plan génétique. Sur les 3 milliards de nucléotides (A, T, C, G) du génome humain, ils partagent 99,9 % de séquences identiques.

**b.** Il existe en moyenne 3 millions de variations génétiques entre deux individus. Les variations communes sont fréquemment retrouvées chez de nombreux individus, d'autres sont plus rares, voire dites « privées » car partagées par peu d'individus. Enfin, certaines variations apparaissent *de novo* chez l'enfant c'est-à-dire qu'elles n'existaient pas chez les parents.

**c.** Les variations génétiques apparaissent chez un individu puis peuvent être transmises au cours des générations. La variation V1, apparue il y a plusieurs générations, est ainsi transmise et retrouvée chez de nombreux individus. La variation V2, apparue plus récemment, est présente uniquement chez certains individus. La variation V3, apparue *de novo*, n'est portée que par un seul individu. Certaines variations génétiques très anciennes,



présentes dans la population générale, sont associées à une faible probabilité d'être autiste. D'autres variations sont *de novo* (non présentes chez les parents) si elles modifient la fonction de certains gènes, peuvent être associées à une plus grande probabilité d'être autiste.

### **Pour en savoir plus...**

#### **Variations dominantes ou récessives ?**

- **Les variations dominantes.** Pour la plupart de nos chromosomes, nous avons une copie venant de notre mère et une copie venant de notre père. Si une seule variation génétique portée par une seule copie du gène (maternelle ou paternelle) est suffisante pour avoir le phénotype, on parle d'une variation génétique dominante ; si l'un des deux parents est porteur de cette variation génétique, il a en moyenne une chance sur deux de la transmettre à leur enfant.
- **Les variations récessives.** Contrairement aux mutations dominantes, pour les mutations récessives il faut que les deux copies du gène (maternelle et paternelle) soient mutées pour avoir le phénotype.

Les recherches ont établi que la plupart des personnes porteuses de variations génétiques *de novo* dans les gènes *SHANK3*, *CHD8* ou *SCN2A* ont un diagnostic d'autisme. Chacune de ces variations semble à elle seule être responsable de la présence du trouble autistique. D'autres variations peuvent augmenter beaucoup plus faiblement la probabilité d'être autiste (multiplier par moins de 1,2 fois la probabilité observée dans la population générale). Communément retrouvées dans la population, elles ont individuellement un effet très faible sur l'individu mais, en additionnant leurs effets, contribuent, entre autres, à nos différences de taille, de QI... et à notre probabilité d'être autiste. On dit de ces caractères causés par l'effet conjugué de plusieurs variations génétiques <sup>\*11</sup> qu'ils sont *polygéniques*.

## *Du modèle polygénique aux variations de novo... puis retour au modèle polygénique !*

Les analyses de jumeaux autistes et de leurs familles permettent d'estimer la part héréditaire de l'autisme, mais elles ne nous renseignent pas sur le détail des variations génétiques en jeu, autrement dit sur l'architecture génétique en jeu. Combien compte-t-on de variations génétiques associées à l'autisme ? 1, 10, 100, 100 000 ou 3 millions ? Dans quelles régions du génome se situent-elles ? Dans les gènes, dans les parties qui régulent l'expression des gènes ? D'où viennent-elles ? Sont-elles rares, limitées à la famille ? ou fréquentes et partagées par de nombreuses personnes d'une population ?

Faisons un peu d'histoire pour comprendre ce que nous connaissons de l'architecture génétique qui sous-tend l'héritabilité d'un trait. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, Sir Francis Galton (le cousin au second degré de Darwin) modélise pour la première fois l'héritabilité en appliquant des principes statistiques, plus précisément le phénomène de régression à la moyenne, qui reste encore aujourd'hui utilisé par la génétique quantitative. À cette époque, les statisticiens, que l'on appelait alors biométriciens, travaillaient sur l'amélioration des plantes et des animaux d'élevage. Ils présentent un modèle polygénique pour expliquer l'héritabilité des caractères. En 1918, le statisticien anglais Ronald Fisher propose un *modèle infinitésimal de l'hérédité*. Selon lui, un grand nombre de variations génétiques contribuent de manière additive à l'héritabilité d'un trait, chacune d'elles ne jouant qu'un rôle infime individuellement (rappelons qu'il existe plus de 3 millions de variations entre deux individus de l'espèce humaine). Il est convaincu que l'*effet cumulatif* de ce grand nombre de variations à tout petit effet contribue à nos différences physiques ou cognitives.

À la même époque, le médecin anglais Archibald Garrod travaille sur des maladies rares telles que l'alcaptonurie, une maladie congénitale où la couleur de l'urine devient noire. À l'opposé du modèle infinitésimal de l'hérédité, il reprend à son compte le nouveau terme « génétique » et fait l'hypothèse selon laquelle un petit nombre voire une seule variation génétique qu'il appelle « individualité chimique » pourrait expliquer des maladies aussi rares. En 1908, sa conférence sur « les erreurs innées du métabolisme » marque l'histoire de la génétique et de la médecine. Pour la première fois, le médecin utilise les lois de Gregor Mendel<sup>\*12</sup> sur la ségrégation des gènes pour expliquer la transmission des maladies et il démontre que contrairement à la théorie infinitésimale, certaines maladies sont causées par des variations dans un seul gène ! Ce nouveau concept le conduit à identifier les premières maladies métaboliques héréditaires et à ouvrir ainsi le domaine de la génétique médicale. L'influence d'Archibald Garrod a été si importante qu'il est même difficile actuellement de convaincre certains cliniciens généticiens de l'utilité du modèle infinitésimal de Ronald Fisher pour estimer le risque de survenue des maladies.

Ces débats concernent l'autisme au premier chef. Dans les années 2000, le modèle polygénique était alors privilégié car il y avait peu de familles chez lesquelles l'autisme était présent sur plusieurs générations (on en déduisait qu'un seul gène ne suffisait pas à déclencher l'autisme, sinon on aurait une fréquence d'apparition plus élevée). Mais en 2003, nous avons découvert que dans certains cas, une seule variation génétique suffisait à donner un autisme avec ou sans déficience intellectuelle. C'est cette histoire que je veux maintenant vous raconter.

## CHAPITRE 6

# Ce jour-là... Une première piste génétique et synaptique dans l'autisme

À la fin des années 1990, les études de jumeaux avaient montré qu'il existait bien une part génétique à l'autisme mais on ignorait totalement quels gènes, quels segments d'ADN, entraient en jeu. Et on ne savait pas si les variations génétiques incriminées touchaient des gènes exprimés dans le cerveau, bien que ce fût l'organe le plus susceptible d'être concerné. Ma recherche a donc commencé par l'identification de ces variations génétiques et les gènes qui les portaient. Des caryotypes de personnes autistes avaient déjà été analysés à la fin des années 1960, sans grand résultat. Les chromosomes des personnes autistes ne se distinguaient ni par le nombre ni par la structure de ceux du groupe témoin.

En 1984, pour la première fois, le psychiatre suédois Christopher Gillberg rapporte des anomalies chromosomiques, mais ces analyses, faites au microscope optique à très faible résolution, ne permettent pas d'observer le détail des remaniements chromosomiques qui se font à l'échelle beaucoup plus fine du gène. De plus, à cette date, le génome n'est pas encore séquencé et il est impossible de connaître l'identité des gènes supprimés ou au contraire dupliqués par ces remaniements chromosomiques.

## **En bref : l'architecture génétique de l'autisme a plusieurs visages**

La communauté scientifique s'accordait alors à penser que l'autisme est obligatoirement polygénique : il est la conséquence de plusieurs variations génétiques chez une personne. Ma contribution a été de montrer que parfois, une seule variation sur un seul gène peut suffire pour être autiste.

### *De la biologie végétale à la génétique de l'autisme*

Au départ, fin des années 1980, rien ne me prédisposait à travailler sur l'autisme. Mes premières recherches portaient sur la biologie végétale et sur la caractérisation par des approches biochimiques d'une protéine importante pour la production d'énergie dans les mitochondries de pommes de terre ! Cette parenthèse végétale n'a duré qu'un an. Ma thèse conduite dans l'équipe de Pierre Rustin et Agnès Rötig à l'hôpital Necker, à Paris, portait toujours sur les mitochondries, mais cette fois chez l'humain<sup>\*1</sup>. J'avais en particulier utilisé des approches de génétique moléculaire et de séquençage pour identifier des variations génétiques associées à des maladies neurologiques. Ces approches m'avaient permis notamment d'identifier les premières mutations dans les maladies mitochondriales réduisant la fourniture d'énergie provenant des « centrales électriques » de la cellule (le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire). Ces maladies métaboliques sont sévères pour le cerveau et pour le corps entier et elles entraînent souvent le décès de l'enfant porteur de ces variations génétiques.

J'ai ensuite rejoint au sein de l'Institut Pasteur le laboratoire dirigé par le professeur Marc Fellous, qui étudiait les gènes participant au déterminisme génétique du sexe et à l'infertilité. Plusieurs études avaient montré que certains hommes stériles présentaient des pertes de matériel

génétique sur le chromosome Y. Ces délétions correspondaient-elles à la perte de gènes indispensables à la formation des spermatozoïdes ? L'objectif du laboratoire – et donc le mien – était d'identifier la fonction de ces gènes.

Au départ, j'ai pris un fragment d'ADN localisé sur le chromosome Y dans une région délétée chez certains hommes stériles afin de déterminer s'il contenait bien un gène et j'ai commencé à le séquencer. J'ai découvert que le fragment contenait bien un gène. À ma grande surprise, on retrouvait des copies de ce gène à plusieurs endroits dans le génome<sup>\*2</sup>. La seule qui était exprimée et fonctionnelle se trouvait sur le bras court du chromosome 6. Sa position n'avait plus de lien avec l'infertilité masculine sur le chromosome Y mais elle était encore plus intéressante car ce gène se situait dans la région qui était alors la plus étudiée pour la schizophrénie ! L'organisme en charge de la nomenclature des gènes du génome m'a demandé d'appeler ce gène *FAM8A1*<sup>\*3</sup>.

Ce résultat était inattendu et riche d'enseignement. D'abord, *FAM8A1* était « orphelin », c'est-à-dire qu'il n'était pas issu d'une famille de gènes. Il ne ressemblait à aucun autre dans le génome humain alors qu'on le trouve dans d'autres espèces au sein desquelles sa séquence est très conservée au cours de l'évolution. Ce gène avait donc une fonction déjà présente dans d'autres espèces. Quel rôle jouait donc ce gène qui faisait partie, par sa localisation chromosomique, des gènes candidats pour la vulnérabilité à la schizophrénie ? J'ai eu envie de le savoir. Par chance, Marc Fellous m'a laissé la liberté de suivre cette piste folle.

Avec le soutien de l'Institut Pasteur, j'ai constitué une petite équipe avec un étudiant dont je dirigeais le master, Stéphane Jamain, et une technicienne, Hélène Quach. Le projet était simple : tester l'hypothèse selon laquelle *FAM8A1* était un gène de vulnérabilité à la schizophrénie en le séquençant chez des patients schizophrènes et en trouvant des variations spécifiques à ces patients. Mais il fallait trouver les patients.

## *Premières rencontres avec la génétique psychiatrique*

Je me tournai donc vers le professeur Marion Leboyer, qui travaille à l'hôpital sur les troubles psychiatriques, pour lui demander si elle a de l'ADN de patients schizophrènes pour que je puisse tester si le gène que j'ai identifié et dont je ne connais pas le rôle est effectivement un gène de vulnérabilité à la schizophrénie. Ma requête n'était pas courante, mais elle y répond favorablement. De son côté, Marc Fellous a trouvé un collègue israélien, Bernard Lehrer, qui avait collecté des ADN de patients schizophrènes que je pouvais aussi tester ! Stéphane, Hélène et moi nous sommes donc lancés dans l'analyse de tous ces ADN... sans résultat. Nous avions bien ce gène candidat par sa localisation, mais nous ne trouvons aucune variation génétique spécifique chez ces patients schizophrènes. Il y avait donc peu de chances qu'il soit associé à ce trouble psychiatrique. Il faut bien réaliser que l'approche scientifique permet le plus souvent de se dire que l'on a tort et seulement quelquefois que l'on avait peut-être raison !

Petit retour en arrière : peu de temps avant, Marion Leboyer et le psychiatre suédois Christopher Gillberg avaient lancé PARIS (Paris Autism Research International Sib-Pair Study), premier consortium international pour l'analyse génétique de l'autisme. Les familles impliquées dans cette étude avaient au moins deux enfants diagnostiqués autistes. Par l'analyse de liaisons génétiques, on pouvait localiser des régions chromosomiques contenant des variations génétiques associées à l'autisme<sup>\*4</sup>.

En 1998, le consortium PARIS vient tout juste de publier son premier « tour du génome » où il observe que la région la plus significativement liée à l'autisme se trouve sur le bras long du chromosome 6, mais très loin de la région du gène *FAM8A1* que nous avons identifiée. La piste du chromosome 6 dans l'autisme me semble plus solide que celle sur la schizophrénie. Après la lecture de cet article, nous abandonnons donc

*FAM8A1* et la schizophrénie pour concentrer nos recherches sur d'autres gènes candidats à l'autisme dans cette nouvelle région identifiée par PARIS. Nous trouvons rapidement, grâce au progrès du séquençage, un gène candidat. Contrairement à *FAM8A1*, celui-ci code une protéine déjà connue dans le fonctionnement des neurones du cerveau, une sous-unité d'un récepteur du glutamate appelé *GRIK2*. Ce récepteur au glutamate *GRIK2* participe à l'activité des neurones car le glutamate est le neurotransmetteur le plus utilisé dans le cerveau pour faire passer le signal électrique d'un neurone à un autre neurone.

Ce gène *GRIK2* est non seulement localisé dans la bonne région chromosomique d'intérêt (argument positionnel) mais il code pour un constituant essentiel de la communication entre les neurones excitateurs (argument fonctionnel) ! Cependant, si ces arguments font de *GRIK2* un bon gène candidat, il manque un argument essentiel : y a-t-il effectivement des variations génétiques dans ce gène qui augmentent la probabilité d'être autiste ?

Nous séquençons donc les parties codantes de ce gène (les exons) chez plusieurs familles. Cette fois, des variations apparaissent, dont l'une est plus fréquente chez les personnes autistes, en particulier chez les garçons. Nous publions ces résultats et nous allons les présenter à un congrès sur l'autisme à Callaway Gardens près d'Atlanta, aux États-Unis. J'y rencontre pour la première fois personnellement des chercheurs dont les noms m'étaient familiers car j'avais lu leurs articles. Je croise notamment Thomas Insel, qui avait présenté ses travaux extraordinaires sur l'ocytocine (la fameuse « hormone de l'attachement ») et qui deviendra plus tard le directeur du National Institute of Mental Health (NIMH), l'Institut national de la santé mentale américain. La psychiatre Susan Folstein, qui avait signé le premier article sur les analyses des jumeaux dans l'autisme, me lance : « *Thomas, you are a new broom in autism research* » (« Thomas, vous apportez du sang neuf à la recherche sur l'autisme »)... C'était sa façon un peu drôle de



me dire que je bousculais les habitudes : au lieu de regarder les variations génétiques fréquemment retrouvées dans la population, celles que tout le monde étudiait, je m'intéressais à des variations génétiques rares portées par un petit sous-groupe d'individus. Cette approche m'avait déjà permis d'identifier plusieurs variations génétiques responsables de maladies mitochondriales pendant ma thèse, mais nous étions peu nombreux à l'utiliser pour identifier des gènes de l'autisme car l'hypothèse qu'une seule variation génétique puisse entraîner un phénotype aussi complexe était peu acceptée. L'autisme étant un trouble complexe, sa génétique devait donc nécessairement être complexe et donc liée à un grand nombre de variations génétiques.

## *L'identification des mutations dans les gènes NLGN3 et NLGN4X*

*GRIK2* était un gène intéressant mais n'y avait-il pas un autre gène possédant des variations génétiques augmentant encore plus la probabilité d'être autiste ? Comme l'autisme touche majoritairement les garçons, nous nous sommes intéressés à la 23<sup>e</sup> paire de chromosomes, celle qui distingue les filles des garçons<sup>\*5</sup>. Alors que les filles peuvent présenter une mutation d'un gène sur un X et avoir encore un X fonctionnel, les garçons n'ont pas de copie supplémentaire. Quand leur chromosome X est muté sur un gène, ils n'ont pas d'autre copie fonctionnelle. Mais lequel des 931 gènes de ce chromosome X séquencer ?

Un récent papier du psychiatre anglais David Skuse en 1999 portait précisément sur des personnes autistes ayant perdu un petit morceau d'ADN en haut du bras court du chromosome X. Cette région était donc susceptible de contenir un gène associé à l'autisme. Cela réduisait le champ

des possibles, mais la même question se reposait : quel gène examiner, parmi les 35 que contenait ce fragment d'ADN ? L'autisme étant la conséquence d'un fonctionnement atypique du cerveau, il était probable que le gène en question soit exprimé dans le cerveau.

Par chance, le neurobiologiste Peter Scheiffle, du groupe de Tito Serafini à l'Université de Berkeley (États-Unis), venait, à l'époque, de découvrir la fonction d'un gène peu connu, initialement identifié par Thomas Südhof, qui a reçu le prix Nobel de physiologie et médecine en 2013<sup>\*6</sup>. Ce gène est appelé neuroligine (NLGN), littéralement « ligand des neurones », car il permet d'établir un lien synaptique entre deux neurones.

### **En bref : les « superpouvoirs » des neuroligines**

Quand le gène neuroligine est exprimé, il déclenche la formation de synapses, ces zones de contact entre les neurones. Il est si extraordinaire qu'il établit même des synapses entre un neurone et une cellule de rein, qui n'a normalement pas de synapses. Les neuroligines forment une famille de 5 gènes qui codent pour des protéines d'adhérence neuronale dont le gène *NLGN4X*, qui est exactement localisé dans l'intervalle génétique perdu chez les personnes autistes étudiées par David Skuse<sup>\*7</sup> !

Nous avons donc le bon *chromosome* (X), la bonne *région génomique* (en haut du bras court du chromosome X) et le bon *gène* (*NLGN4X*) avec une *fonction* bien définie dans le cerveau (la formation de synapse). Il fallait maintenant apporter la preuve que ce gène était bien celui qui était associé à l'autisme en identifiant des variations de ce gène chez d'autres patients autistes ([figure 7](#)). Nous avons juste un problème : Hélène Quach, qui travaillait sur le séquençage des gènes, ne pouvait plus être financée par l'Institut Pasteur. Heureusement, la Fondation France Télécom – la Fondation Orange aujourd'hui – a accepté de prendre le relais. Je venais en plus de trouver un petit financement qui me permettait de tester davantage d'individus que pour nos projets précédents sur *FAM8A1* et le récepteur au

glutamate. Toutes les conditions étaient réunies pour commencer ce nouveau projet !

Pendant plusieurs mois, nous analysons des profils de migration d'ADN<sup>\*8</sup> contenant des fragments du gène *NLGN4X* mais pour les premiers participants à notre étude nous n'observons aucune différence entre les personnes autistes et les témoins. Pour augmenter nos chances, nous avons sélectionné des familles qui avaient deux garçons autistes susceptibles de porter une mutation sur un gène de leur unique chromosome X. Un jour, Hélène vient vers Stéphane et moi et nous dit que pour la prochaine migration d'ADN, elle n'a que dix personnes à tester alors qu'elle pourrait en tester onze. Comme il faut lancer l'expérience rapidement, je lui dis qu'elle peut choisir l'ADN qu'elle veut parmi ceux que nous avons au laboratoire, appartenant à des personnes autistes. Le lendemain, nous avons les résultats de cette migration d'ADN et nous observons pour la première fois un profil atypique précisément pour ce onzième ADN !

Nous reprenons alors tous les échantillons de la famille suédoise à laquelle appartient ce garçon. Son frère autiste et sa mère ont également un profil atypique. En revanche, le père et le frère non autiste affichent le profil classique observé chez les témoins. Ce fragment d'ADN devait donc probablement contenir une séquence différente. Le résultat tombe quelques jours plus tard : la séquence est très claire jusqu'à un endroit où un bruit de fond la rend impossible à analyser. Ce pourrait-il être le fait d'une insertion ou d'une délétion qui rend cette portion de la séquence illisible ?



Mon hypothèse est rapidement confirmée. Il s'agit bien chez les deux frères autistes d'une mutation qui décale la phase de lecture du code génétique et entraîne l'arrêt prématuré de la fabrication de la protéine et donc une perte de sa fonction. De plus amples analyses révèlent que cette mutation était apparue *de novo* chez la mère, qui n'avait pas développé d'autisme car elle avait, à la différence de ses fils, un deuxième chromosome X. Autant d'arguments supplémentaires qui plaident en faveur de l'association de cette mutation du gène neurologine avec l'autisme et expliquent aussi l'absence de cette variation dans la population générale.

La piste « neurologine » devenait intéressante mais une seule famille ne suffisait pas à construire une démonstration. Nous décidons donc de séquencer un autre gène de la famille des neurologines, le gène *NLGN3*, lui aussi situé sur le chromosome X, dans une région déjà liée à l'autisme. À nouveau, nous identifions chez une famille suédoise une variation de ce gène, absente dans la population générale. Cette variation a probablement un effet sur la fonction de la protéine car elle modifie un acide aminé d'un domaine connu de la protéine pour être très conservé au cours de l'évolution (on le retrouve même chez la souris et la mouche !)<sup>\*9</sup>. Cette mutation appelée R451C<sup>\*10</sup> affecte vraisemblablement la fonction de la protéine. Nous tenons une deuxième piste solide.

Au congrès de Callaway Gardens de 2002 où je présente ces travaux avec David Skuse, celui qui avait rapporté les délétions du chromosome X chez les personnes autistes, mes collègues étrangers ne manifestent pourtant aucun intérêt pour ces nouveaux résultats qui font le lien entre l'autisme et les synapses. Seul l'un d'eux prend la parole et pour corriger ma manière de prononcer « neurologins » ! Le « balai » que je suis, comme m'avait baptisé Susan Folstein (*broom*), n'a pas réussi à bousculer la communauté des chercheurs. Nos résultats sont néanmoins publiés dans un journal reconnu par la profession.

À l'Institut Pasteur cependant, fort du soutien des professeurs Jean-Pierre Changeux et Christine Petit, j'obtiens un financement pour la suite de mon travail. Le nouveau directeur de l'Institut, Philippe Kourilsky, a en effet mis en place des « groupes à cinq ans » pour aider les jeunes chercheurs à monter leur équipe. Nous démarrons le 1<sup>er</sup> avril 2003 ! Stéphane Jamain soutient sa thèse et part ensuite faire son stage à Göttingen en Allemagne, chez Nils Brose, un neurobiologiste codécouvreur avec Thomas Südhof des neuroligines. Le projet de Stéphane est de créer une souris qui portera une mutation sur le gène *NLGN4X* (en jargon de généticien, on parle de « faire une souris mutée pour le gène *NLGN4X* ») que nous venions d'identifier dans le génome de la souris. Trois collaborateurs rejoignent mon groupe : Hany Goubran-Botros, un ingénieur spécialiste en biochimie et biologie moléculaire, Richard Delorme, un jeune psychiatre qui a décidé de faire sa thèse dans un laboratoire de génétique, et Christelle Durand, une étudiante scientifique qui commence aussi sa thèse au laboratoire. Nos recherches sur l'autisme peuvent continuer.

### *L'identification des mutations du gène SHANK3*

Lors d'une visite en Allemagne, les chercheurs du groupe de Nils Brose, dont Frédérique Varoqueaux, une neurobiologiste française, me parlent de la fonction des neuroligines, qui reste encore pour moi très mystérieuse. Ils ont en particulier réalisé plusieurs expériences pour identifier les partenaires protéiques qui se fixent aux protéines neuroligines. En effet, dans la majorité des cas, les protéines ne fonctionnent pas seules mais font partie de complexes protéiques pouvant contenir plusieurs protéines. Je comprends que ces partenaires protéiques qui étaient aussi des protéines synaptiques

deviennent maintenant de nouveaux candidats pour être associés à l'autisme. Les neuroligines constituaient un fil d'Ariane qui nous guiderait vers d'autres gènes pouvant être responsables de l'autisme.

Je reviens donc à Paris avec la liste de ces partenaires protéiques des neuroligines, parmi lesquels une protéine appelée *SHANK3*, et nous commençons à les regarder avec Christelle, la doctorante de mon laboratoire. Si les gènes qui codent pour ces protéines partenaires des neuroligines sont de bons candidats pour être, eux aussi, associés à l'autisme, comment choisir dans cette liste celui que nous devrions séquencer en premier ? Certaines de ces protéines sont codées par des gènes présents sur le chromosome X et nous aurions pu suivre la même stratégie que pour les neuroligines (pour rappel, les gènes *NLGN3* et *NLGN4X* sont tous les deux localisés sur le chromosome X), mais tout se passa autrement. Lors des Assises de génétique médicale, Christelle Durand assiste à une conférence sur le syndrome de Phelan McDermid, caractérisé par une perte d'un fragment plus ou moins grand du bras long du chromosome 22. Les enfants porteurs de cette anomalie chromosomique ont quasiment tous une déficience intellectuelle et sont souvent diagnostiqués personnes autistes. Parmi les nombreux gènes supprimés du fait de cette perte de matériel génétique, on compte *SHANK3*, un des gènes codant pour un partenaire protéique des neuroligines ! D'après la littérature existante, nous connaissions déjà son rôle dans la mise en place des synapses, mais pas encore son implication dans l'autisme. Christelle revient à Paris persuadée que *SHANK3* serait un nouveau gène associé à l'autisme et me convainc de le tester chez les patients.

Les débuts ont été difficiles, même si nous pouvons désormais séquencer directement les ADN<sup>\*11</sup>. Christelle travaille avec ardeur à tester le plus de patients possible et finit par trouver une délétion qui supprime *SHANK3*, mais également deux autres gènes aussi. L'implication de *SHANK3* n'était donc pas encore démontrée. Quelques semaines passent, et



elle revient avec un grand sourire ! Par rapport à la séquence de référence de ce gène, elle a identifié chez une autre personne autiste une insertion d'un G, qui décale la lecture du code génétique et donc tronque ainsi la protéine. Analyses faites, les résultats sont encore plus étonnants car ce patient a un frère autiste qui est aussi porteur de la même mutation. Mais ce n'est le cas ni de leurs parents ni de leur frère, tous les trois non autistes. Il s'agit donc d'une mutation *de novo* dans le génome des enfants autistes, mais celle-ci a dû apparaître chez un des parents au niveau de ses cellules germinales car la mutation a été transmise aux deux enfants autistes<sup>\*12</sup>. Nous avons donc un argument extrêmement fort suggérant qu'une variation génétique dans *SHANK3* peut causer une forme d'autisme avec déficience intellectuelle.

Ces résultats ont conforté le rôle des gènes synaptiques dans l'autisme et ont aussi apporté une autre information. L'absence d'une seule copie du gène *SHANK3* suffit à provoquer un problème cognitif très sévère ! Alors qu'on reçoit normalement une copie maternelle et une copie paternelle du chromosome 22 qui contient le gène *SHANK3*, les personnes avec une seule des deux copies mutée (qu'elle soit paternelle ou maternelle) présentent des déficits d'apprentissage sévères, très souvent un autisme, et presque toujours une absence de langage.

Lors de la présentation de ces résultats aux psychiatres, Marion Leboyer me parle d'une famille qui présente une anomalie dans cette région du chromosome 22. En étudiant celle-ci, nous observons en effet que le frère et la sœur ont tous deux des anomalies du chromosome 22, mais de nature différente. La sœur présente une délétion, une perte d'une partie du chromosome 22 : elle n'a qu'une copie du gène *SHANK3* au lieu de deux. La petite fille porteuse de la délétion de *SHANK3* a une déficience intellectuelle, un autisme et un langage très limité. Son frère, au contraire, porteur d'une copie supplémentaire de *SHANK3*<sup>\*13</sup>, a parlé très tôt et possède un vocabulaire riche ! Il a toutefois des problèmes d'interaction



sociale, des stéréotypies et il a été diagnostiqué autiste Asperger. Pour la première fois, nous mettons en lumière le fait que, selon le nombre de copies du gène *SHANK3*, on peut avoir des symptômes différents à l'intérieur du spectre de l'autisme. Plus tard, le groupe de Huda Zoghbi montrera que des patients avec une duplication de *SHANK3* peuvent aussi être diagnostiqués porteurs d'un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDHA). En clair, la voie biologique associée au gène *SHANK3* est sensible au dosage génique (*gene dosage sensitive pathway*).

Afin de confirmer ces résultats, je contacte Tobias Boeckers, un neurobiologiste allemand spécialiste des protéines SHANK dont la collaboration sera essentielle. Je lui indique l'emplacement des variations génétiques que nous avons identifiées. Avec son équipe, il démontre que ces mutations affectent la localisation de la protéine aux synapses, comme si ces protéines étaient mal formées ou qu'elles rencontraient un problème lors de leur transport vers les synapses. En décembre 2006, nous publions ces résultats dans la revue où nous avons déjà publié les mutations neurologiques. Cette fois, la communauté scientifique et médicale est convaincue. Christelle Durand reçoit le prix des découvertes des jeunes chercheurs de l'Académie des sciences. Et David Pujadas lui-même ouvre le journal télévisé avec l'annonce qu'un nouveau chromosome impliqué dans l'autisme a été découvert (il exagère un peu...).

## *La reconnaissance d'une voie synaptique dans l'autisme*

Des équipes indépendantes ont conforté notre hypothèse qu'un fonctionnement atypique des synapses peut être à l'origine de certaines formes d'autisme. Dès mars 2004, une équipe française de Tours incluant

des généticiens et des psychiatres publie un article sur une mutation « perte de fonction » du gène *NLGN4X* dans une famille où, sur plusieurs générations, 13 garçons ont présenté une déficience intellectuelle avec ou sans autisme ! Les symptômes variaient en sévérité selon les individus, comme nous l'avions déjà observé. Si l'on prend l'ensemble des données, il y a donc bien une expressivité variable des mutations *NLGN4X* : dans certains cas, les porteurs reçoivent un diagnostic de syndrome d'Asperger, d'autres sont autistes de type Kanner sans déficience intellectuelle et d'autres encore ont une déficience intellectuelle sans autisme. Trouver les facteurs qui modulent l'intensité des symptômes chez les porteurs de mutations est l'un des objectifs majeurs de ma recherche actuelle.

La même année, Peter Scheiffele, qui a créé son équipe de recherche en Suisse, utilise le test qui lui avait déjà servi à identifier le rôle crucial des neuroligines dans la formation des synapses. Il montre que les nouvelles mutations que nous avons identifiées altèrent partiellement ou totalement la propriété des neuroligines à induire la formation des synapses. Parallèlement, l'équipe américaine de Palmer Taylor trouve que la protéine neuroligine 3, porteuse de la fameuse mutation R451C observée chez les patients autistes, reste bloquée à l'intérieur de la cellule et n'est plus capable d'aller se positionner à la membrane des neurones pour effectuer son rôle de « ligand des neurones ». Cette mutation R451C la rend ainsi incapable de jouer son rôle dans la formation des synapses. Tous ces résultats, à la fois sur le plan génétique et sur le plan fonctionnel, confortent encore nos hypothèses d'un rôle clé de ces synapses dans l'autisme.

La publication de notre travail sur *SHANK3* en décembre 2006 est suivie en janvier 2007 par un article qui convainc définitivement la communauté scientifique et médicale. Quelques années auparavant, nous avions décidé, avec les collègues que nous retrouvions chaque année à Calloway (États-Unis), de regrouper nos forces pour trouver des gènes associés à l'autisme. Nous allons à présent procéder à l'analyse génétique

des patients de manière standardisée et mettre ces données en commun pour augmenter le pouvoir statistique de l'étude. Le Projet Génome Autisme (Autism Genome Project) était lancé. Les résultats sont disponibles dès 2007 et... décevants. L'analyse génétique des régions chromosomiques partagées par les frères et sœurs autistes (*sib-pair analysis* en anglais), même après cette mise en commun, ne montrait pas davantage de régions chromosomiques liées à l'autisme. Au contraire ! Certaines liaisons entre des régions chromosomiques identifiées et l'autisme disparaissaient.

En revanche, une des équipes, celle de Steve Scherer à Toronto, au Canada, avait une expertise particulière sur l'identification des variations du nombre de copies (les CNV qui, rappelons-le, sont des délétions ou des duplications de segments d'ADN dans le génome). Reprenant les données du Projet Génome Autisme pour détecter des variations de la structure du génome, l'équipe de Steve Scherer découvre plusieurs anomalies, notamment dans une famille dont les deux filles autistes étaient porteuses d'une délétion *de novo* de 300 000 nucléotides, absente donc chez leurs parents. Comme pour la mutation *de novo* de *SHANK3* partagée par les deux frères autistes évoqués plus haut, la mutation devait se trouver dans les cellules germinales d'un des deux parents.

Dans le fragment d'ADN analysé, il y avait un seul gène neurexine 1 (*NRXN1*). Les filles autistes avaient donc une seule copie du gène *NRXN1* au lieu de deux normalement. Or la protéine neurexine 1 est un partenaire protéique indispensable au bon fonctionnement des neuroligines ! Les résultats que nous avons présentés trois ans plus tôt devenaient l'un des points majeurs de cette grande étude collaborative. Après les neuroligines, les SHANK et maintenant les neurexines, nous avons donc identifié une voie synaptique associée à l'autisme qui comprenait trois familles de protéines : NLGN, SHANK et NRXN.

Le fil d'Ariane était de plus en plus solide. Il allait nous conduire à détecter plus facilement d'autres gènes. Des variations rares héritées ou *de*

*novo* pouvaient donc être associées à l'autisme. L'exploration des variations *de novo* est d'ailleurs devenue un domaine clé de la recherche sur l'autisme.

### **En bref : la piste génétique de l'autisme**

Que pouvait-on retenir de ces résultats ? Qu'il existe des gènes associés à l'autisme, que la perte ou le gain d'une seule copie d'un gène pouvait donner un autisme, et que leur rôle est de faire communiquer ensemble les neurones en fabriquant des synapses. Mais de nombreuses questions restaient encore sans réponse !

D'abord le nombre de familles porteuses de ces variations génétiques restait très faible et il fallait donc répliquer ces observations sur de plus grands échantillons. Puis, nous avons trouvé ces résultats en confrontant des informations génétiques (par exemple des gènes sur le chromosome X ou dans un segment délété) et des informations sur la fonction de ces gènes (par exemple des gènes codant des protéines synaptiques), mais si nous regardions sans a priori la séquence du génome des personnes autistes, pouvions-nous être sûrs que les gènes codant des protéines neuronales à la synapse étaient plus porteurs de variations génétiques que chez les témoins non autistes ? Enfin quelle était la fonction exacte de ces gènes dans le développement et le fonctionnement du cerveau ? Il restait donc un énorme travail à faire. La suite de nos travaux a apporté des éléments de réponse à toutes ces questions.

## CHAPITRE 7

# Les variations génétiques *de novo* et rares

L'autisme est très divers sur le plan phénotypique et génétique. Pour identifier de manière robuste des facteurs génétiques propres aux personnes autistes ou spécifiques à un sous-groupe, il faut disposer de profils génomiques et cliniques en grand nombre. C'est là que les fondations entrent en scène, en finançant la collecte des données à grande échelle et le développement indispensable de bases de données qui permettent d'organiser efficacement les données et de les mettre en commun avec les chercheurs.

### *Le rôle clé des fondations*

Un jour, je reçois un mail du psychiatre Matthew State à San Francisco qui a mené de nombreux travaux à la fois sur la clinique et la génétique de l'autisme. Il me conseille de m'adresser au mathématicien milliardaire et philanthrope Jim Simons, qui venait de fonder avec sa femme Marilyn la Simons Foundation for Autism Research Initiative (SFARI) car ils étaient touchés par cette cause au travers de leur fille autiste. Jim Simons avait fait valoir devant un parterre de chercheurs américains que de solides avancées

avaient été faites dans la recherche sur la génétique et la compréhension des bases biologiques de l'autisme, citant notre travail sur les neuroligines ! Je réponds alors à un appel d'offres de la SFARI et je reçois mon premier financement pour effectuer les premiers génomes complets des participants de l'étude franco-suédoise que nous menions avec Richard Delorme, Marion Leboyer et Christopher Gillberg. Je suis invité à faire une présentation de mes travaux scientifiques à la réunion scientifique de la SFARI dans ses locaux à New York, où j'inaugure l'amphithéâtre flambant neuf. À la fin de ma conférence un homme s'approche : c'est Jim Simons en personne. Je le remercie pour sa générosité et pour cette invitation extraordinaire. Il me répond que mon travail lui a donné l'idée de sa fondation. Il en a entendu parler, ce que je ne savais pas, par James Watson, prix Nobel de médecine en 1962 pour la découverte de la structure de l'ADN aux côtés de Francis Crick et de Maurice Wilkins. Watson lui a présenté mon papier sur les neuroligines comme la première piste intéressante pour la recherche sur l'autisme ! Depuis, la SFARI est devenue l'un des plus importants contributeurs privés de la recherche sur l'autisme. En France, sans les fondations, aucune recherche de mon laboratoire n'aurait pu aboutir ! Sans les fondations créées par les familles, sans les fondations FondaMental, Bettencourt-Schueller, Cognacq-Jay, Conny-Maeva, la Fondation Orange, la Fondation pour la recherche médicale et la Fondation de France mon équipe ne pourrait pas chercher et, heureusement aussi, trouver !

## *L'hétérogénéité phénotypique et génétique de l'autisme*

Les symptômes de l'autisme sont hétérogènes. Nulle surprise à ce que l'on retrouve une très grande hétérogénéité dans l'architecture génétique de l'autisme. Quasiment tous les types de variations génétiques ont été identifiés et associés à l'autisme (pour rappel, toutes les variations génétiques sont héritées des parents, à part les variations *de novo*). Certaines ne concernent qu'une seule base nucléotidique de l'ADN (par exemple changer une cytosine C en thymidine T), et d'autres, plusieurs millions de nucléotides, qui peuvent être délétées ou dupliquées.

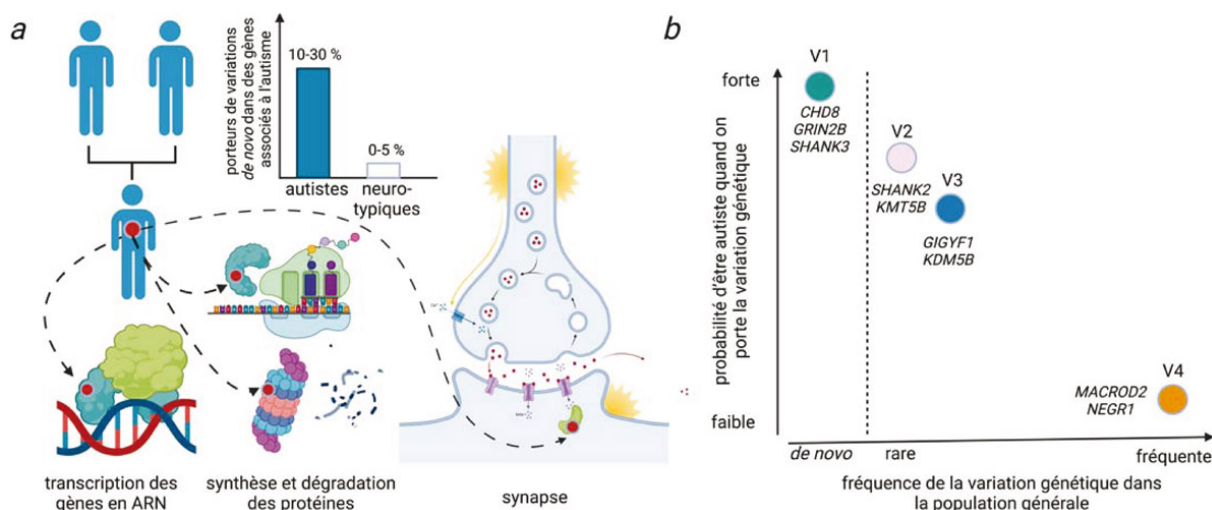
Plus important que leur taille, c'est la fréquence de ces variations génétiques dans la population qui est importante pour évaluer leur rôle dans l'autisme. Elles peuvent être très rares (les variations *de novo*) et ou plus fréquemment retrouvées dans la population générale ([figure 8](#)). La règle veut que les variations rares soient généralement à elles seules associées à une forte probabilité d'être autiste et que les variations génétiques fréquentes aient un effet individuel faible (mais elles sont nombreuses !). Nous ne parlerons dans ce chapitre que des mutations rares dans la population générale et des mutations *de novo*, par définition absentes dans l'ADN des parents alors qu'elles sont présentes chez l'enfant.

## **Pour en savoir plus...**

### **Les mutations *de novo***

Toutes les variations génétiques sont héritées, à part quelques-unes dites *de novo* absentes chez les parents. Elles sont issues d'une erreur de réplication de l'ADN lors de la division des cellules du corps. Cependant, quand on trouve une variation génétique chez l'enfant et pas chez ses parents, on ne peut être certain que cette variation n'est pas présente dans un autre tissu des parents. En effet, le plus souvent, c'est l'ADN extrait des cellules du sang ou des cellules de la salive, mais la mutation peut potentiellement se trouver dans les cellules germinales d'un des parents, comme c'était le cas pour les deux frères partageant la même mutation du gène *SHANK3* ou pour les deux sœurs ayant la même délétion *de novo* du gène *NRXN1*.





**Figure 8. Les voies biologiques influencées par les variations génétiques associées à l'autisme et la relation entre l'impact d'une variation génétique et sa fréquence dans la population générale.**

**a.** Par définition, les mutations *de novo* sont présentes chez l'enfant mais ne sont pas détectées dans l'ADN des parents. Ces mutations ou variations génétiques *de novo* peuvent modifier la fonction de ces gènes qui codent des protéines du remodelage de la chromatine et la transcription des gènes en ARN, de la synthèse ou la dégradation d'autres protéines ou du fonctionnement des synapses, les points de contact entre les neurones. De 10 à 30 % des personnes autistes sont porteuses de ce type de variations génétiques (majoritairement chez les personnes autistes avec déficience intellectuelle) mais on les retrouve aussi chez 0 à 5 % des personnes neurotypiques (NT). On parle de pénétrance incomplète, pour ces variations, car certains individus porteurs sont neurotypiques.

**b.** À gauche de la ligne en pointillé, sont les variations génétiques qui apparaissent *de novo* et sont associées à une très forte probabilité d'être autiste (quand on les trouve dans les gènes *CHD8*, *GRIN2B* et *SHANK3*, par exemple). À droite de la ligne pointillée, les variations sont transmises et, d'une manière générale, plus elles sont fréquentes dans la population générale, plus faible est la probabilité d'être autiste si on les porte. Cependant si elles sont accumulées la probabilité d'être autiste augmente de nouveau.

Une technique utilisant les puces à ADN permet de détecter des variations larges comme les CNV (ces segments d'ADN délétés ou dupliqués dans le génome de la personne). Le projet Génome Autisme a

effectué en 2010 le profil génétique de 996 personnes autistes pour identifier ces CNV. Cette première analyse à grande échelle confirme que les personnes autistes ont en effet bien plus souvent que les personnes témoins de grands CNV rares incluant des gènes (7,6 % chez les personnes autistes contre 4,5 % dans la population générale). La majorité des CNV associés à l'autisme sont dits « privés », car observés chez un seul individu ou une seule famille (hérités des parents, ou *de novo*), mais ils incluent la séquence des gènes qui ne sont jamais touchés chez les témoins. Quelques CNV sont communs aux personnes autistes provenant de familles différentes <sup>\*1</sup>.

Ces résultats ont été confirmés par plusieurs études menées en 2011, utilisant les données de la SFARI <sup>\*2</sup>. La SFARI avait établi non seulement le profil génétique de l'enfant autiste au sein de la famille mais aussi celui de son frère ou de sa sœur non autiste, ce qui permettait pour la première fois de comparer à l'intérieur d'une même famille les profils génétiques des personnes qui sont autistes avec celles qui ne le sont pas. On pouvait voir en particulier si le taux de CNV *de novo* était plus important chez les personnes autistes que chez leurs frères ou sœurs non autistes. Ces études concernaient 1 174 familles avec un seul enfant autiste d'où son nom de Simons Simplex Collection (Simplex est le terme employé pour qualifier les familles ayant un seul individu porteur du trouble). Les auteurs confirment que les CNV sont plus fréquents chez les personnes autistes et précisent que les CNV *de novo* survenant chez les personnes autistes sont plus grands et incluent un plus grand nombre de gènes que ceux retrouvés chez les frères et sœurs non autistes (5,8 % contre 1,7 %). En 2014, l'Autism Genome Project analyse 2 446 familles avec un enfant autiste et confirme un excès de délétions et de duplications géniques chez les personnes autistes <sup>\*3</sup>, fait encore plus flagrant si l'on prend en compte uniquement les CNV qui contiennent des gènes précédemment associés à l'autisme ou à la déficience intellectuelle <sup>\*4</sup>. Les résultats montrent aussi que

les gènes inclus dans ces CNV ont des fonctions synaptiques. Notre hypothèse de départ est donc maintenant confirmée par une approche à grande échelle et non biaisée. Deux autres voies biologiques sont également identifiées car plusieurs gènes impliqués soit dans le remodelage de la chromatine soit dans la synthèse et la dégradation des protéines se retrouvent mutés chez les personnes autistes.

Bien que ces analyses de CNV (larges segments d'ADN délétés ou dupliqués) apportent beaucoup à la compréhension de l'architecture génétique de l'autisme, ce type de variation génétique reste très minoritaire par rapport aux changements d'un seul nucléotide (SNV) ou de quelques nucléotides de l'ADN (*indels*). Or, pour faire le profil génétique de ces SNV et *indels*, la technique des puces à ADN n'est pas satisfaisante. Il faut séquencer l'ADN ce qui est plus compliqué et bien plus cher ! Quelques équipes ont pourtant relevé le défi.

En 2012, plusieurs groupes publient les premières études de séquençage des parties codantes des gènes (l'exome). Les résultats montrent tous que, comme pour les CNV, il y a bien un excès de SNV *de novo* qui altère la fonction des gènes codant pour des protéines exprimées dans le cerveau. Le facteur de probabilité d'avoir ces SNV *de novo* est 5 à 20 fois supérieur chez les personnes autistes. Là aussi, le remodelage de la chromatine et la voie synaptique sont concernés. Dans ces premières études, quelques gènes seulement (par exemple *SCN2A*, *CHD8*) sont mutés dans plusieurs familles. Les variations sont tellement rares qu'il faut un très grand nombre de participants pour pouvoir affirmer qu'un gène est associé ou non à l'autisme. Prenant en compte cette difficulté, la SFARI lance en 2015 un nouveau projet SPARK qui regroupe 31 centres dans 26 États américains. Wendy Chung est la directrice médicale et Pamela Feliciano la directrice scientifique. L'objectif est de collecter les données cliniques et génétiques de 50 000 familles contenant une ou plusieurs personnes autistes ! Actuellement, de nombreux résultats sont issus de ce projet car, comme

pour la Simons Simplex Collection, la SFARI donne gratuitement aux chercheurs l'accès à ces données !

L'analyse combinée des CNV et SNP rares ou *de novo* constitue un autre cas de figure. En 2022, *Nature Genetics* publie quatre articles portant sur les CNV et les SNV, cette fois intégrés dans la même étude. Le séquençage de l'exome de plus de 60 000 personnes autistes a ainsi permis d'associer 183 gènes à l'autisme. Les variations génétiques *de novo* qui tronquent la protéine représentent le risque le plus fort d'entraîner un autisme. Maintenant que le nombre de gènes est plus important, il est possible de préciser s'il y a une région du cerveau et une période du développement de l'individu, entre le stade embryonnaire et l'âge adulte, où ces gènes mutés dans l'autisme sont plutôt exprimés. De fait, les résultats tendent à montrer que ces gènes s'expriment tôt au cours du développement du cerveau, dès avant la naissance.

En résumé, les mutations *de novo* contribueraient à l'autisme chez 15 à 25 % des personnes, plus particulièrement dans le sous-groupe avec déficience intellectuelle ou épilepsie. Elles n'expliquent donc pas toute l'architecture de l'autisme. Nous avons besoin de séquencer davantage de participants pour conforter ces résultats. Une autre limite réside dans le type de séquençage de ces premières études à grande échelle. En effet, le séquençage d'exome n'a exploré que la partie codante des gènes, qui équivaut seulement à 3 à 6 % du génome ! Pour détecter les variations génétiques *de novo* ou rares qui pourraient moduler l'expression des gènes, il faut avoir accès au séquençage du génome complet. Or il reste cher (500 à 800 euros par génome en 2023) et nécessite des moyens informatiques, eux aussi, importants et coûteux<sup>\*5</sup>.

Les premières études sur le génome ont été commencées par Steve Scherer dans son projet MSSNG<sup>\*6</sup>, une initiative financée en partie par l'association Autism Speaks qui, comme le SFARI, permet aux chercheurs d'avoir un accès libre à des données sur l'autisme. La qualité de séquençage

en génome complet est meilleure et permet de détecter des variations comme des répétitions en tandem de séquences d'ADN dont certaines sont plus fréquemment retrouvées chez les personnes autistes. Toutefois, il reste compliqué d'interpréter le rôle des variations génétiques localisées à l'extérieur des parties codantes des gènes. Si l'on sait qu'elles contiennent des régions régulatrices des gènes, ces dernières restent encore mal caractérisées. Actuellement, cette approche « génome complet » n'augmente pas beaucoup le pourcentage connu des personnes ayant une variation génétique *de novo* ou rare, mais il faut continuer à l'utiliser car elle est la voie de l'avenir. Nous savons que ces séquences régulatrices vont être essentielles pour comprendre la globalité de l'architecture génétique de l'autisme. Toutefois, ces analyses constituent des défis technologiques et nécessitent des avancées en bio-informatique, notamment pour réussir à indexer ces données.

## *Les mutations somatiques*

Une nouvelle piste : plusieurs chercheurs pensent alors qu'il faudrait séquencer, quand c'est possible, le génome des cellules du cerveau ! En effet, comme les mutations *de novo* peuvent apparaître à chaque division cellulaire, des chercheurs ont testé l'hypothèse que ces mutations *de novo* pourraient être apparues localement, notamment dans le cerveau<sup>\*7</sup>. En 2015 et 2017, les équipes pionnières de Christopher Walsh à Harvard et de Brian O Roak à l'Université d'Oregon, à partir de prélèvements *post mortem* de cerveaux de personnes avec autisme, ou de séquences de cellules du sang, ont ainsi vérifié la présence de mutations somatiques, c'est-à-dire portées uniquement par une partie de la totalité des cellules de l'individu. Le fait pourrait concerner 5 à 10 % des personnes avec autisme, qualifiées alors de « mosaïques » car chez elles, certaines cellules sont porteuses de la

variation génétique et d'autres pas. La variation génétique associée à l'autisme peut même être présente dans tout le cerveau ou dans une de ses régions seulement. Ces mutations « mosaïques » sont une des causes génétiques de l'épilepsie : au cours du développement du cerveau de l'enfant, les cellules mutées migrent souvent différemment, créant des interférences dans les réseaux neuronaux, déclenchant des crises. Les mutations somatiques donnent lieu à une recherche importante, mais elles n'expliquent pas toute la contribution génétique à l'autisme. D'autres hypothèses ont dû être formulées.

### *Les variations génétiques de novo ou rares n'expliquent pas tout !*

Pour identifier les autres causes génétiques de l'autisme, les chercheurs explorent deux pistes complémentaires, celle des variants génétiques rares à effet modéré et celle des variants communs, fréquemment retrouvés dans la population générale. Dans tous les cas, ces études nécessitent de disposer d'importantes bases de données, autrement dit d'impliquer un très grand nombre de participants pour pouvoir associer de manière robuste un gène ou des gènes que les personnes autistes ont en commun avec les traits autistiques qui les caractérisent. Grâce à cette méthode, de nouvelles variations rares associées à l'autisme sont identifiées quasiment tous les mois.

Nous commençons à connaître l'effet de ces variants rares sur le fonctionnement de la personne : ils sont principalement associés à un autisme avec déficience intellectuelle ou avec épilepsie. Pour les CNV (les variations qui suppriment ou au contraire dupliquent des segments d'ADN), plus la délétion chromosomique est grande, plus elle supprime des gènes et

plus le quotient intellectuel est atteint. À titre d'illustration, Guillaume Huguet, qui a fait sa thèse dans mon laboratoire, est parti en 2014 en stage postdoctoral à Montréal pour étudier en collaboration avec Sébastien Jaquemont l'effet de ces CNV sur la cognition<sup>1</sup>. Il a montré avec Élise Douard, une étudiante en thèse, que chez les personnes autistes, les délétions augmentent effectivement la probabilité d'être autiste mais qu'elles affectent surtout le QI et, dans une moindre mesure seulement, l'intensité des traits autistiques de la personne !

De la même façon, les SNV/*indels*, qui concernent un seul ou un petit nombre de nucléotides, se traduisent par un risque accru de déficience intellectuelle. Varun Warriar, un jeune généticien exceptionnel qui travaille dans l'équipe de Simon Baron-Cohen à Cambridge (Royaume-Uni), a montré que les variations génétiques *de novo* identifiées dans les cohortes Simons Simplex Collection et SPARK affectent surtout le QI mais très peu les scores d'intensité de l'autisme<sup>2</sup>. D'autre part, Thomas Rolland, un chercheur CNRS de mon équipe – tout aussi exceptionnel – a fait avec Freddy Cliquet (surnommé Jésus de fait de son apparence et parce qu'il accomplit des miracles en bio-informatique) une étude complémentaire à celle de Varun. Il a regardé toutes les variations génétiques tronquant la protéine, tant les variations *de novo* que celles héritées des parents, et il a confirmé qu'elles augmentent la probabilité d'être autiste tout en réduisant le QI de la personne davantage que ses scores d'intensité autistique. De fait, beaucoup de gènes associés à l'autisme sont aussi retrouvés mutés chez les personnes avec déficience intellectuelle<sup>\*8</sup>.

Ces résultats rappellent une hypothèse que David Skuse avait formulée en 2007<sup>3</sup>. Selon lui, certaines variations génétiques rares qui diminuent le QI d'un individu diminuent aussi sa capacité à compenser d'autres variations génétiques associées à l'autisme. L'association apparente avec l'autisme serait plutôt liée à un QI inférieur à la moyenne qui réduirait la

capacité de la personne à gérer ce trouble. L'autisme serait donc plus facile à détecter.

Mais si ces variations génétiques *de novo* ou très rares agissent comme révélateur de l'autisme en abaissant le QI, où sont les variations génétiques qui augmentent les traits autistiques d'une personne sans affecter son QI ? Une partie du mystère réside dans d'autres variations génétiques fréquentes que nous avons, vous et moi, dans notre génome !



## CHAPITRE 8

# Les variations génétiques communes

Certaines variations génétiques *de novo* ou rares expliquent donc une partie des symptômes, en particulier la baisse de QI que l'on observe chez certaines personnes autistes. Ces variations *de novo* ou rares font bien partie de l'architecture génétique de l'autisme. Elles sont importantes car elles permettent de mieux comprendre les mécanismes biologiques associés comme le fonctionnement des synapses, le remodelage de la chromatine et la régulation de la synthèse et de la dégradation des protéines. Mais elles restent rares comparées aux millions de variations génétiques qui existent couramment entre deux individus. Ces variants que l'on appelle communs jouent aussi un rôle très important dans le cocktail de variations génétiques qui augmentent la probabilité d'être autiste. Avant d'aborder leur rôle, voyons comment on les identifie.

### *Le tour du génome ou le principe des analyses GWAS*

Pour estimer précisément la part du génome qui contribue à un trait de caractère ou à un trait physique, il faut commencer par identifier les

variations génétiques associées à ce trait. Tel est l'objectif de « l'étude d'association sur l'ensemble du génome » ou GWAS (Genome Wide Associations Study) qu'il faut prononcer « giwaz ». Le principe ? Comparer la fréquence des variations génétiques chez des groupes d'individus ayant ou n'ayant pas un phénotype donné. Si on prend l'autisme, par exemple, on confronte la fréquence des variations génétiques chez des personnes autistes et chez des personnes non autistes. La même démarche peut se faire pour n'importe quel trait quantitatif (la taille des personnes, le QI, les années d'études)... On commence par isoler l'ADN de chaque participant à partir d'un échantillon de sang ou de salive puis on effectue un « génotypage » grâce à des puces à ADN qui contiennent jusqu'à 5 millions de variations génétiques de type SNP (de simples changements de nucléotide fréquents dans la population)<sup>\*1</sup>. Cette approche ne permet pas de disposer de la séquence du génome complet du participant, mais elle donne un coup de projecteur sur des millions de SNP de son génome qui ont déjà été identifiés dans la population générale.

Une fois que l'on dispose du génotype de tous les participants, l'étude d'association – le GWAS – peut commencer. Pour l'ensemble des SNP portés par la puce à ADN, on compte le nombre de personnes autistes et de témoins qui portent des séquences différentes. Par exemple, chaque variation génétique a une référence et pour le SNP rs10099100, à la position 10 719 515 du chromosome 8, la séquence dans le génome de référence est un nucléotide C. On dit un « allèle C ». On trouve cet allèle C chez certains individus mais, chez d'autres un allèle G à la place. Si toutes les personnes autistes portent l'allèle C et tous les témoins portent l'allèle G, on peut dire alors qu'il existe une corrélation significative entre ce SNP et l'autisme. Dans la vraie vie, c'est beaucoup moins tranché. Il faut donc faire des tests statistiques pour estimer si la répartition des allèles entre les patients et les témoins est plutôt équivalente ou si au contraire elle est significativement différente de ce qui est attendu.

Mais comme rien n'est simple en génétique, ces études comportent toutefois des limites et des biais à prendre en compte. D'abord, les GWAS n'établissent que des corrélations et non des liens de cause à effet. Si l'on détecte des variations génétiques plus fréquentes chez les personnes autistes, on ne peut pas formellement assurer que cette variation est directement associée à l'autisme. Il est donc indispensable de faire des analyses supplémentaires pour établir les liens de causalité<sup>\*2</sup>.

Ensuite, les GWAS nécessitent un très grand nombre de participants, parfois des millions, avec pour chaque individu son génotype et le phénotype que l'on veut étudier ! Ce qui représente un énorme défi. Le projet UK Biobank, par exemple, analyse plus de 500 000 personnes<sup>1</sup>. Les groupes de recherche sont donc forcés de mutualiser leurs échantillons. En obligeant les scientifiques à œuvrer ensemble, ces études GWAS révolutionnent les méthodes de recherche.

Nous n'avons pratiquement que des résultats de GWAS sur des populations européennes et donc peu d'informations sur les variants communs associés à l'autisme dans d'autres populations. Or l'origine génétique des participants de l'étude est à prendre en considération. Certains SNP sont très fréquents dans une population et rares dans une autre. Si les participants à l'étude n'appartiennent pas à la même population, les différences génétiques observées entre les patients et les témoins peuvent être liées non pas à la spécificité des traits étudiés (l'autisme, le QI, les années d'études...), mais à leur origine différente. Il faut donc absolument mesurer le degré de diversité des participants de l'étude<sup>\*3</sup>.

Une autre limite des GWAS tient au nombre de tests statistiques effectués, parfois plus d'une centaine de milliers, voire des millions ! Il faut donc être plus exigeant sur le seuil de significativité<sup>\*4</sup>.

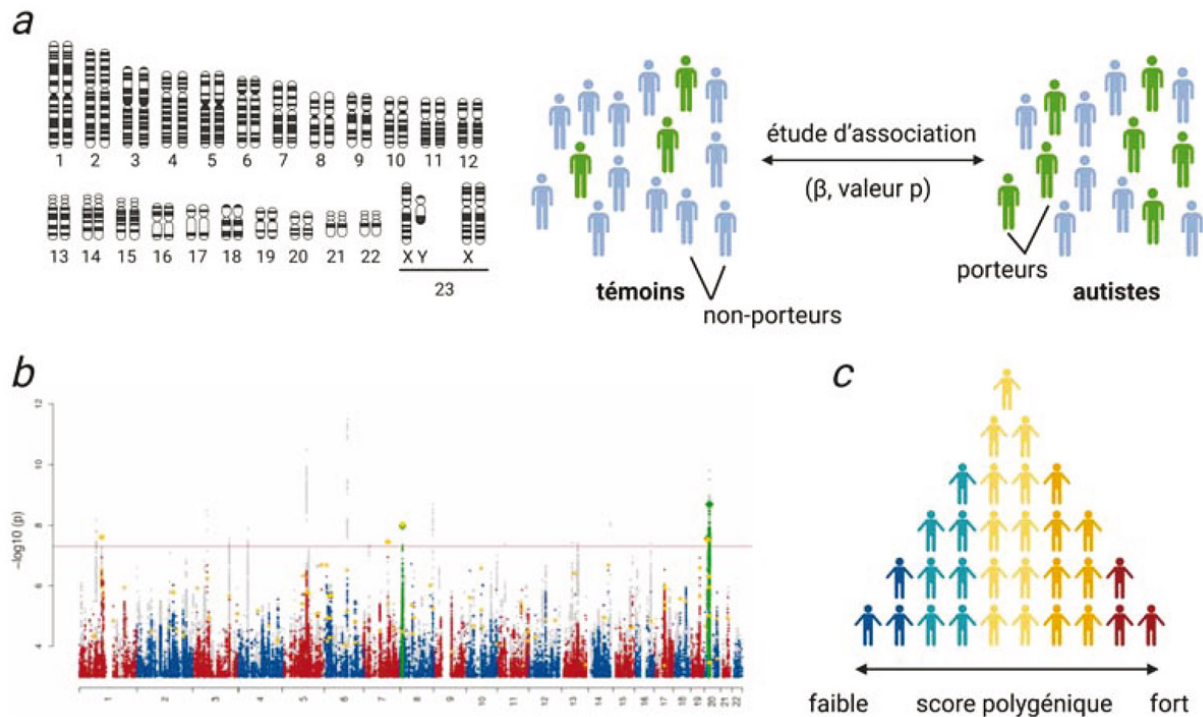
Dernier souci : les personnes autistes elles-mêmes ne sont pas un groupe homogène avec une même origine biologique. Le GWAS pose le

principe qu'au cours de l'histoire des populations humaines, une variation est apparue, qu'elle s'est transmise au fil des générations et qu'elle augmente ou diminue la probabilité d'être diagnostiqué autiste. Si les personnes autistes avaient toutes la même architecture génétique, alors on trouverait très facilement ces variations génétiques communes. Mais comme il y a parmi elles des sous-groupes avec des mécanismes génétiques différents, alors le signal d'association est dilué et plus compliqué à détecter. Prenons l'exemple de la surdité à la naissance. Cette condition est très souvent génétique mais plusieurs mécanismes biologiques peuvent conduire à une surdité : une anomalie de la cochlée, un problème d'oreille interne, un mauvais fonctionnement du traitement du son au niveau du cortex... Chaque sourd peut être porteur de mutations génétiques mais pas obligatoirement dans les mêmes voies biologiques. Si l'on fait une analyse d'association sur la surdité innée, les participants vont présenter un faible pourcentage de causes en commun et il sera donc plus difficile de détecter ce qui est partagé par un sous-groupe de patients. De la même façon, de nombreux variants *de novo* ou rares sont associés à l'autisme. Cette hétérogénéité génétique explique en partie la difficulté de trouver ces variations communes associées à l'autisme. Néanmoins, elles existent et leurs effets sont bien présents.

Les résultats des GWAS sont ensuite exprimés dans des « *Manhattan plots* », baptisés ainsi parce que ces diagrammes en bâtons évoquent les gratte-ciel de New York. Les variations sont rangées le long des différents chromosomes et pour chacune d'elles, le niveau de probabilité de son association est indiqué. La figure 9 illustre une *Manhattan plot* pour la plus importante étude GWAS réalisée auprès de 18 000 personnes autistes et 27 000 témoins. Plus l'association entre un variant et l'autisme est significative, plus le point est élevé. À la fin d'une étude de GWAS, on connaît pour chaque variant l'allèle qui est le plus fréquemment retrouvé

chez les personnes autistes et l'allèle le plus fréquemment retrouvé chez les témoins.

Si l'on reprend l'exemple du SNP rs10099100, l'allèle C se présente plus souvent chez les personnes autistes que chez les témoins. La différence de fréquence entre les deux groupes n'est pas très grande mais comme il y a un grand nombre de participants autistes et témoins à cette étude, cette différence est néanmoins significative<sup>\*5</sup>. Si l'on prend l'ensemble des résultats, seule une poignée de SNP « résiste », ceux qui sont au-dessus du seuil de significativité exigé pour les GWAS. Pourquoi ce chiffre si faible alors que nous avons un échantillon de plus de 45 000 participants (précisément 18 381 personnes autistes et 27 969 témoins) ?



**Figure 9. Les analyses d'association sur l'ensemble du génome (GWAS pour *genome wide association study*).**

**a.** Les analyses GWAS utilisent des milliers ou des millions de variations fréquentes retrouvées sur l'ensemble du génome. Pour chaque variation génétique, on effectue un test statistique pour estimer si cette variation est significativement plus fréquente chez les personnes autistes que chez les témoins. Ces études d'association permettent d'avoir pour chaque variation une taille d'effet de l'association ( $\beta$ ) et un niveau de significativité (valeur  $p$ ). La taille d'effet indique l'augmentation de la probabilité d'être autiste quand on est porteur de cette variation. Les tailles d'effets pour les variations communes sont individuellement faibles (inférieurs à 1,2) mais un individu peut en porter des milliers. Sa probabilité d'être autiste sera donc plus forte que pour celle de la population générale.

**b.** On représente les résultats d'un GWAS par un diagramme où figure l'ensemble des chromosomes de 1 à 22 et où, pour chaque variation génétique, plus le point est élevé plus le variant est associé de manière significative à l'autisme. Les variants qui passent la ligne rouge sont statistiquement associés de manière robuste à l'autisme. Ce type de figure, qui évoque une ligne de gratte-ciel, est baptisée *Manhattan plot*.

**c.** Les « scores polygéniques » permettent de calculer si une personne accumule des variations génétiques associées à l'autisme. Actuellement, on observe 2 à 3 fois plus de personnes autistes que de témoins chez les personnes ayant des scores polygéniques élevés pour autisme.

## *Le paradoxe de l'héritabilité manquante !*

Au début des années 2000, nous, généticiens, sommes confrontés à un paradoxe : un trait physique a beau être très héritable d'après les études de jumeaux ou les études familiales – la taille ou l'autisme ont des héritabilités de 0,8<sup>\*6</sup> –, les analyses moléculaires comme les SNP n'arrivent pas à identifier ces variations génétiques communes. Quelques variations sont significativement associées mais elles n'expliquent qu'une faible part de l'héritabilité.

En 2008, la revue *Nature* consacre un article à cette question de l'« héritabilité manquante » (*missing heritability*)<sup>2</sup>. Elle donne l'exemple de la taille. Les analyses de jumeaux et de familles montrent que celle-ci est héritable à plus de 80 %. C'est-à-dire que, si 29 cm séparent les plus grands des plus petits, leurs variations génétiques devraient expliquer 80 % de cet écart, soit 24 cm des 29 cm, les 5 cm restants étant liés aux différences environnementales. Or il n'en est rien. Les analyses globales du génome par les puces à ADN ne font apparaître qu'une poignée de SNP significatifs, ayant d'ailleurs peu d'incidence sur la taille : sur plus de 30 000 personnes, elles ne pointent que 40 variations génétiques significativement associées à la taille et leurs effets cumulés n'expliquent que 5 % de la variance (soit moins de 2 cm si l'on reprend les calculs précédents). On ne peut donc pas estimer la taille d'un individu avec une puce à ADN !

Comment donc expliquer cette « héritabilité manquante » ou plutôt cette héritabilité inexpliquée ? Les hypothèses ont fleuri. L'héritabilité est-elle surtout le fait de variations rares ou privées qui n'ont pas été détectées par les puces à ADN ? Sous-estimait-on le poids des interactions génétiques (que l'on nomme épistasie<sup>\*7</sup>) ? L'héritabilité était-elle liée à des phénomènes épigénétiques<sup>\*8</sup> non codés dans la séquence d'ADN et par conséquent non détectés par les puces à ADN ?

La solution a surgi en 2010 : il fallait penser « addition d'effets infinitésimaux ». Les analyses précédentes se concentraient sur les seuls SNP significatifs sans prendre en compte un effet d'ensemble<sup>\*9</sup>. Cette année-là, le généticien australien Peter Vischer publie une grande étude sur la taille des individus en utilisant une nouvelle méthode<sup>3</sup>. Au lieu d'analyser les SNP d'une personne individuellement, il prend en compte l'intégralité des variations génétiques du génome de la personne. En utilisant cette approche sur 3 925 personnes, Peter Vischer et son équipe démontrent que contrairement à la doxa du moment, ces SNP fréquents sont importants : ils ont littéralement « capturé » une part d'héritabilité. Après lui, Jonathan Pritchard, un généticien de Stanford (États-Unis), montre avec la même méthode que 62 % des SNP de notre génome participent à notre taille, soit plus de la moitié des variations de notre génome<sup>4</sup> ! Il propose d'élargir le modèle polygénique de l'héritabilité des caractères, comme la taille, à un modèle « omnigénique » impliquant tout le génome, et non uniquement les gènes.

Depuis, les études d'héritabilité concernant différents traits se sont multipliées. Elles utilisent les données génétiques issues de projets privés comme ceux de 23andMe, une société de biotechnologie américaine basée à Mountain View en Californie qui propose aux particuliers une analyse de leur ADN ; ou de projets plus académiques comme le projet UK Biobank, déjà mentionné plus haut dans ce livre.

## *L'architecture génétique de l'autisme à la lumière des GWAS*

En 2007, plusieurs psychiatres généticiens, dont Patrick Sullivan de l'Université de Caroline du Nord aux États-Unis et de l'Institut Karolinska



en Suède, comprennent que si les effets de chaque SNP sont individuellement si faibles, il faut impérativement s'organiser et créer un consortium international pour regrouper le maximum de participants à ces études GWAS. Le consortium international Psychiatric Genetics Consortium (PGC) est alors créé en 2007 et en 2023, Patrick Sullivan est toujours à sa tête. Le sous-groupe du PGC dédié à l'autisme est animé par deux chercheurs, Elise Robinson aux États-Unis et Anders Börglum au Danemark. La dernière étude GWAS, qui comprend 45 000 participants (18 381 personnes autistes et 27 969 témoins), a été publiée en 2019 et ses résultats sont instructifs.

On compte aujourd'hui environ 12 000 variations communes (SNP) associées à l'autisme ! Chaque SNP a un effet individuel très faible mais, comme ils sont nombreux et fréquents dans la population, ils pèsent dans l'héritabilité de l'autisme.

Les variants génétiques *de novo* ou rares pointent vers plusieurs mécanismes biologiques associées à l'autisme, comme les synapses et le remodelage de la chromatine. Qu'en est-il des variations génétiques communes associées à l'autisme ? Commençons par regarder où sont localisés ces SNP associés à l'autisme dans le génome. Les résultats montrent qu'ils se trouvent, plus que le hasard ne le voudrait, à proximité des gènes qui s'expriment dans le cerveau et plutôt de ceux précédemment associés à l'autisme par l'analyse des variants rares et *de novo*. Là encore, notre hypothèse d'un rôle des synapses dans l'autisme est conforté.

Les analyses GWAS apportent aussi des réponses sur ce qu'on appelle le « chevauchement », c'est-à-dire la corrélation entre des variations génétiques associées à l'autisme et à d'autres caractères génétiques : les premières sont-elles spécifiques à l'autisme ou sont-elles impliquées dans d'autres traits ? Question rhétorique à vrai dire, car nous avons chacune et chacun plus de 22 000 gènes et 3 millions de variations génétiques ! Il est donc inévitable que les rôles des variations génétiques s'interpénètrent et

que ces dernières participent à plusieurs fonctions, un phénomène appelé la pléiotropie<sup>\*10</sup>. On peut reformuler la question : dans quelle mesure les variations génétiques associées à l'autisme participent-elles aussi à l'héritabilité d'un autre trait génétique ? La valeur de corrélation peut osciller entre  $-1$  et  $1$  : si la corrélation entre deux résultats de GWAS est égale à  $1$ , les deux traits partagent exactement les mêmes variations génétiques. Si au contraire la corrélation génétique est égale à  $0$ , les deux traits n'en partagent aucune. Enfin, si la corrélation est de  $-1$ , les deux traits partagent les mêmes SNP mais ceux-ci ont des effets phénotypiques diamétralement opposés (pour un SNP donné, l'allèle qui va augmenter la probabilité d'un des deux traits va diminuer la probabilité de l'autre trait).

Notre collaborateur Jakob Grove, un généticien statisticien danois, a étudié les corrélations génétiques du GWAS de l'autisme avec des GWAS d'autres conditions. Les résultats sont étonnants ! L'autisme est corrélé positivement à la schizophrénie (valeur de corrélation égale à  $0,2$ ), à la dépression ( $0,4$ ), au trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ( $0,3$ ) et au neuroticisme (un trait de personnalité défini par une tendance persistante à l'expérience des émotions négatives) ( $0,3$ ). Cela ne veut pas dire que ces traits sont obligatoirement plus présents chez les personnes autistes, mais qu'une partie des variations génétiques qui participent à ces troubles psychiatriques ou traits de personnalité participent aussi à l'héritabilité de l'autisme. Si l'on utilise uniquement des personnes autistes sans déficience intellectuelle dans le GWAS de l'autisme, on s'aperçoit qu'il est corrélé positivement au GWAS des scores de QI et du nombre d'années d'études !

À l'inverse, deux GWAS sont négativement corrélés à celui de l'autisme. Le premier porte sur les réponses à la question très simple : « Comment allez-vous ? » (*subjective well being*, « bien-être subjectif »), le second sur les réponses à une autre question simple : « Êtes-vous plutôt du matin ? » (*morningness*, « matinalité »). Des variations génétiques sont

corrélées à ces sentiments subjectifs, dont certaines sont également associées à l'autisme : les personnes autistes ont tendance à avoir plus souvent les allèles qui augmentent la probabilité d'avoir un mal-être et de ne pas être du matin. Certes, il faut relativiser ces résultats car ce ne sont que des corrélations génétiques et non des rapports de causalité, cependant ils nous donnent des indications sur le rôle de ces variations fréquentes. Ils nous aident aussi à mieux cerner la contribution génétique à l'autisme, et notamment à certaines fonctions cognitives qui pourraient lui être associées.

### *Les variations fréquentes associées à l'autisme et au « cerveau social »*

Je me souviens de ma première lecture sur l'autisme. Je lisais l'ouvrage de la psychologue Uta Frith, *L'Énigme de l'autisme*<sup>5</sup>, paru en 1991. Grâce à Christopher Gillberg, j'ai eu la chance de rencontrer Uta. Elle m'a même invité en 2004 à une conférence donnée en son honneur à l'Université de Palerme, en Sicile, et j'ai eu droit à une présentation élogieuse : « Thomas a dépassé le mur du son en découvrant les mutations dans les gènes neuroligines ! » Simon Baron-Cohen, l'étudiant en thèse dont elle parle dans son livre, aujourd'hui chercheur de références sur l'autisme, travaillait sur la théorie de l'esprit et sur l'empathie chez les personnes autistes. Il est devenu un ami. Il a conçu des questionnaires et des tests maintenant très utilisés par les psychologues pour mesurer les traits autistiques, le quotient autistique, le quotient d'empathie, le niveau de systématisation qui évalue la dimension « ingénieur » de la personne, son goût pour les approches systématiques, le classement des objets, la résolution de problèmes logiques, la construction de systèmes... bref, son goût pour les règles d'une manière générale. Il a aussi développé un test pour mesurer la capacité de

« Lire l'esprit dans les yeux » (*reading the mind in the eyes test*, en anglais), qui consiste à examiner des photos de 36 paires d'yeux et à qualifier l'émotion qu'ils expriment. La personne doit choisir pour chaque paire d'yeux parmi quatre possibilités. Il s'agit bien d'évaluer la capacité à déduire le sentiment ou l'émotion ressentie par une personne en regardant ses yeux.

Les personnes autistes tendent à avoir en moyenne des scores plus bas en quotient d'empathie et en lecture de l'esprit dans les yeux et plus hauts en quotient autistique et en systématisation. Simon a remarqué que ce profil cognitif des personnes autistes était aussi celui que l'on observe d'une manière générale davantage chez les hommes que chez les femmes. Il a d'ailleurs proposé une théorie selon laquelle l'autisme serait la conséquence d'un cerveau « extrêmement masculin <sup>6</sup> ».

Simon Baron-Cohen travaillait principalement avec des psychologues, or il voulait faire davantage de génétique. Son rêve s'est incarné en la personne d'un étudiant qui a rejoint son équipe : Varun Warriar, dont j'étais le superviseur pour l'aider à monter des projets en génétique. Ce nouveau venu s'est révélé être l'un des généticiens les plus talentueux dans le domaine de l'autisme ! Il a immédiatement compris qu'il fallait un grand nombre de données pour avoir des résultats fiables. Pour se procurer ces données, Simon a eu l'idée de mettre ses tests psychologiques sur la plateforme Internet de la société 23andMe qui fait du génotypage à grande échelle. La compagnie 23andMe a joué le jeu. Il n'y avait plus qu'à attendre que les personnes passent les tests, que 23andMe fasse les GWAS et que nous analysions le tout. Le succès est total : nous recevons plus de 50 000 réponses pour les tests d'empathie et de systématisation et plus de 80 000 réponses au test de « Lire l'esprit dans les yeux » ! Varun analyse les résultats et montre que les GWAS effectués à partir de ces tests nous renseignent sur l'autisme : le GWAS de l'autisme est corrélé positivement avec le GWAS du test de systématisation et négativement avec celui de test

de l'empathie. Ces corrélations génétiques sont importantes. Elles montrent que si ces phénotypes sont corrélés avec l'autisme, nous pouvons maintenant également aussi établir qu'ils partagent des variations génétiques. Ce niveau d'analyse devrait permettre dans le futur de mieux comprendre la part génétique impliquée dans la capacité des personnes autistes et dans leurs difficultés.

## *Comment utiliser les résultats d'un GWAS au niveau de l'individu : les scores polygéniques*

Les études GWAS sont réalisées sur des populations mais on peut décliner ces données à l'échelle d'un individu et établir un « score polygénique ».

### **En bref : zoom sur les GWAS et les scores polygéniques**

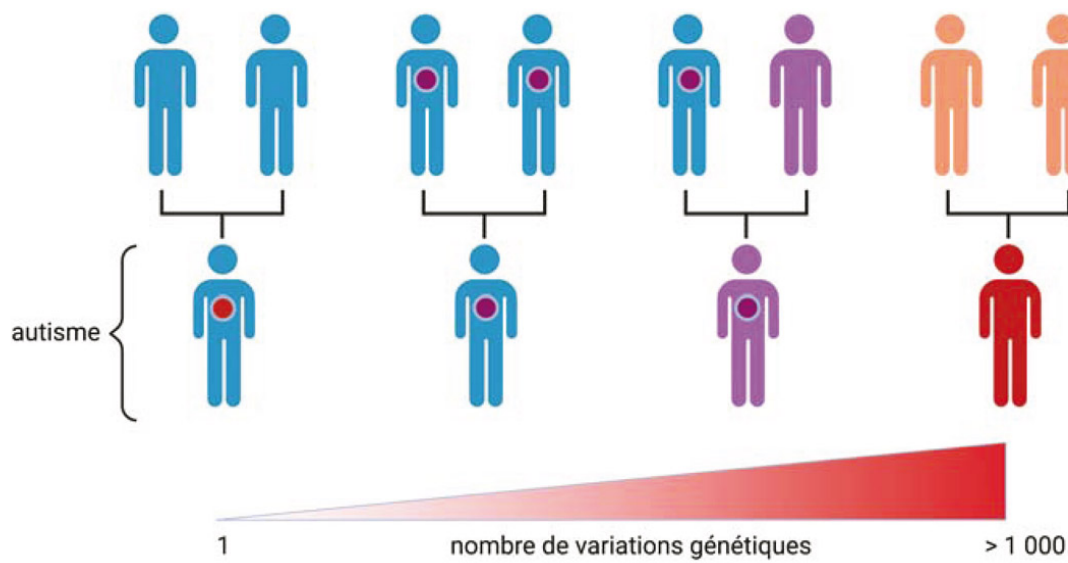
Le GWAS permet d'identifier les variations génétiques associées à un phénotype donné. Le score polygénique calcule ensuite l'accumulation chez une personne des variants associés au phénotype en question. En prenant les résultats du GWAS de l'autisme, par exemple, on peut mesurer si une personne accumule des variations génétiques associées à l'autisme. On dit alors de cette personne qu'elle a un « haut score polygénique pour l'autisme » et une probabilité plus forte d'être autiste que la population générale. Si l'on prend le GWAS de la taille, une personne avec un haut score polygénique va accumuler des variations génétiques associées à la taille. Elle aura donc une probabilité plus forte d'être plus grande que la moyenne, et ainsi de suite. Il existe aujourd'hui des milliers de GWAS<sup>7</sup> !

Le principe du calcul du score polygénique est relativement simple. Grâce au GWAS, on connaît certaines variations génétiques associées à

l'autisme et, pour chaque variation, l'allèle qui lui est associé. Pour le SNP rs10099100 par exemple, l'allèle C est plus fréquent chez les personnes autistes et l'allèle G est moins fréquent. Si l'on dispose du génotype d'une personne, donc de l'ensemble de ses variations individuelles – dont celle du SNP rs10099100 par exemple –, on peut établir si cette personne est porteuse de deux allèles associés à l'autisme (la personne est homozygote CC), d'un allèle associé à l'autisme (la personne est hétérozygote CG) ou d'aucun allèle associé à l'autisme (la personne est homozygote GG). Il suffit alors de faire la somme de tous les SNP en comptant les allèles et en les pondérant avec leur risque propre – il est normal qu'un allèle ayant un effet individuel plus fort compte plus dans le score polygénique qu'un allèle qui a un effet individuel plus faible. Le score polygénique ainsi obtenu situe la personne soit dans un groupe qui accumule les allèles associés à l'autisme (qui a un score polygénique haut pour l'autisme) et donc qui a plus de probabilité d'être autiste, soit dans un groupe qui est pauvre en allèles associés à l'autisme (qui a un score polygénique bas pour l'autisme). Nous ne sommes qu'au début de la recherche sur ces scores polygéniques et ils n'ont pas encore d'utilité concrète en médecine clinique. En effet, s'il semble clair que les scores polygéniques pour l'autisme chez les personnes autistes par rapport aux personnes non autistes, ces scores nous renseignent encore trop peu sur la probabilité qu'un individu a d'être autiste. Plus nous aurons de données sur ces variants communs, mieux nous pourrions comprendre les profils génétiques des personnes.

## *Un cocktail ou un orchestre de variations génétiques*

Vous l'avez largement compris, l'architecture de l'autisme est complexe (figure 10). Parfois, une seule variation génétique peut déclencher un autisme comme dans le cas de mutations, sur les gènes *NLGN3*, *NLGN4X*, *SHANK3*, *CHD8*, *SCN2A*... ; d'autres fois, ce sont des milliers de variations génétiques qui s'accumulent et augmentent la probabilité d'être autiste. Je propose souvent cette analogie pour expliquer l'effet de ces variations : si dans une soirée on peut consommer des boissons légères en alcool et des boissons fortes en alcool, c'est à la fois le type d'alcool et la quantité qui permettent d'anticiper le niveau de migraine du lendemain ! Et certains mélanges seront plus dévastateurs que d'autres. Prenons maintenant l'image de l'orchestre. Si pendant un opéra la cantatrice s'interrompt au milieu de son air, on s'en apercevra immédiatement. En revanche, si le quatrième violon s'arrête de jouer, on ne prendra pas conscience du changement, à moins d'avoir l'oreille extrêmement fine. En revanche, si tous les violons posent leur archet, la différence s'entendra de manière aussi flagrante que si la cantatrice arrête de chanter ! Pour en terminer avec les images, prenons un tableau de la période pointilliste. Chaque point donne peu d'information, mais l'addition de tous les points représente des bords de Seine, ou un spectacle de cirque ! De la même façon, le profil génétique d'une personne contient des variations très différentes avec des effets très variables selon le contexte génétique. Si l'on reprend l'image de l'orchestre, l'acoustique sera différente si les musiciens jouent à l'extérieur ou à l'intérieur. L'environnement lui-même joue un rôle sur l'expression de ces variations. Il reste donc à comprendre le rôle biologique précis de toutes ces variations.



**Figure 10. Les différentes architectures génétiques de l'autisme.**

Il existe une très grande diversité phénotypique et génétique des personnes autistes. Dans certains cas (ici, tout à gauche), une seule variation génétique *de novo* est en cause. Ce type d'autisme dit « monogénique » se retrouve principalement chez les personnes autistes avec déficience intellectuelle. Mais pour la majorité des personnes autistes, les variations sont transmises par les parents, ou un des parents (ici, au milieu). Une remarque importante : les variations génétiques n'entraînent pas obligatoirement un autisme. Il faut qu'elles apparaissent dans un contexte génétique et/ou environnemental particulier. Dans certains cas, c'est l'accumulation de milliers de variations génétiques qui est en cause (ici, tout à droite).



## CHAPITRE 9

# Le cerveau des personnes autistes

*« I accept chaos, I wonder if it accepts me<sup>\*1</sup>. »*

Bob DYLAN.

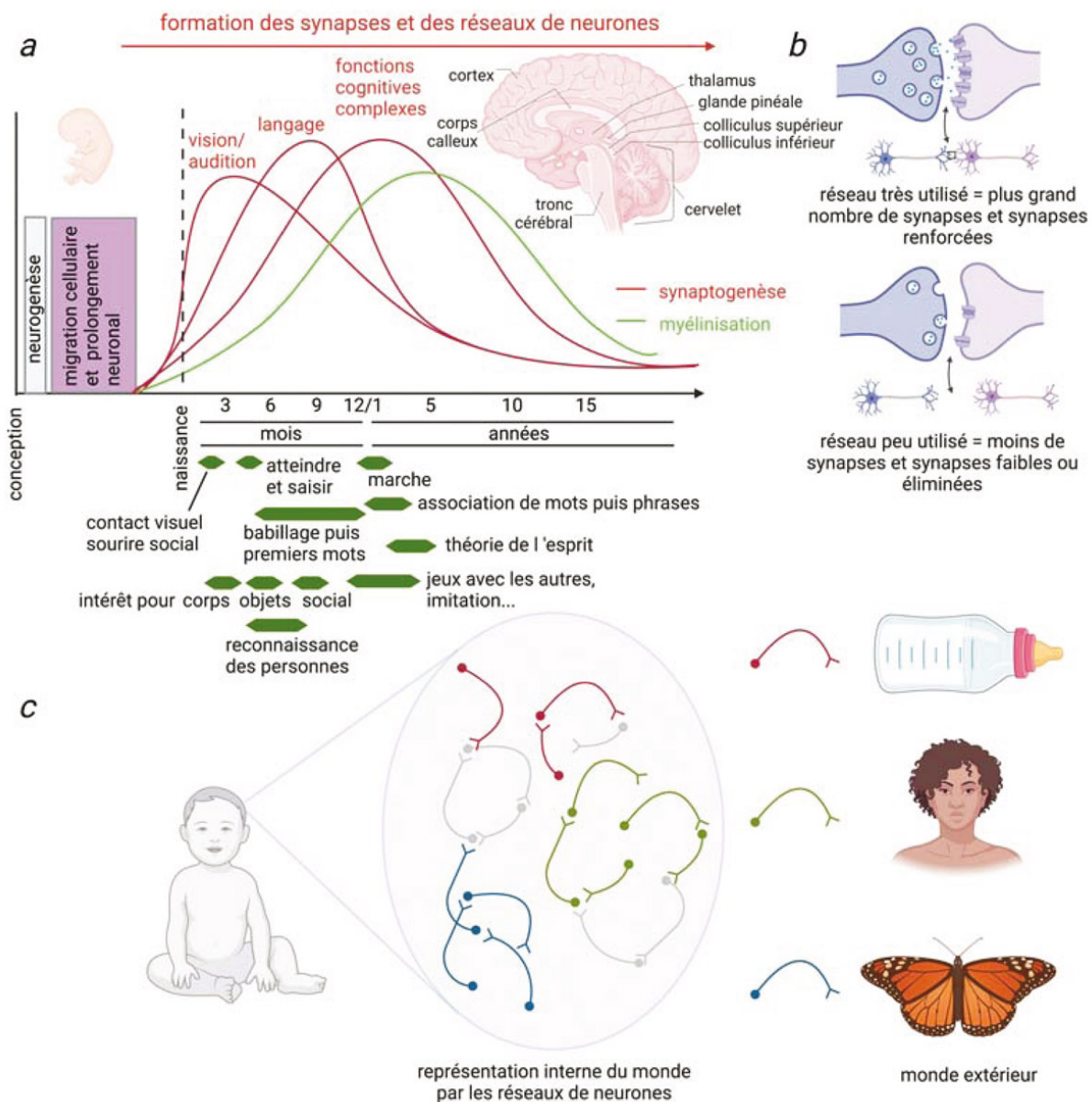
Comme l’a rappelé un éditeur d’un journal de neurosciences lors d’une conférence : « 95 % des neuroscientifiques de l’humanité sont vivants actuellement ! » En effet, cette science est jeune et il reste beaucoup à découvrir sur le cerveau. Comme lui, je dis souvent que si on ne sait pas grand-chose sur un cerveau humain, on en sait encore moins sur deux cerveaux qui communiquent entre eux ! Cet éditeur pointait la raison qui m’a fait rejoindre le département de Neurosciences de l’Institut Pasteur : je voulais comprendre l’impact des variations génétiques sur les fonctions cérébrales des personnes autistes.

Dans le cerveau, la communication entre les neurones se fait grâce aux synapses, ces zones de contact entre les neurones où alternent polarisation et dépolarisation. Les premiers gènes impliqués dans l’autisme que j’ai identifiés en 2003, *NLGN3* et *NLGN4X*, suggéraient un fonctionnement atypique de ces connexions : lorsque ces gènes sont touchés par une variation génétique qui altère la fonction des protéines, l’activité du cerveau

en est modifiée. Cette découverte de 2003 a ouvert un domaine d'étude pour de nombreux chercheurs en neurosciences désireux d'en savoir davantage sur ces gènes associés à l'autisme. Ce chapitre passe en revue les mécanismes biologiques en jeu à différentes échelles, de la plus petite à la plus visible : de l'échelle de la molécule, à celle du neurone, celle du cerveau et, enfin, à celle des comportements quotidiens.

*Le cerveau : un zoo de cellules différentes,  
dont certaines jouent un rôle essentiel  
dans l'autisme*

À bien des égards, le cerveau est un organe spécial, par sa fonction, son évolution et son anatomie. Alors que d'autres organes sont composés de quelques types de cellules seulement, le cerveau, lui, est un amas d'unités différentes qui se connectent ensemble pour créer de la pensée et nous permettre de communiquer ([figure 11](#)) ! Cette architecture complexe peut être modifiée par des variations génétiques qui entraînent un développement particulier de la personne, voire des difficultés innées à communiquer avec les autres. Si diverses soient-elles, ces cellules cérébrales peuvent se regrouper en deux grandes familles : les cellules gliales et les neurones. Commençons par les premières, moins connues que les seconds mais tout aussi utiles.



**Figure 11. Le développement des réseaux de neurones du cerveau humain et des capacités cognitives de l'enfant.**

a. Avant la naissance, les neurones vont se multiplier (la neurogenèse) puis migrer dans les différentes régions du cerveau. Certains prolongements neuronaux (les axones) vont aussi parcourir un très long chemin à l'intérieur du cerveau. Peu avant la naissance, les neurones se connectent entre eux grâce aux synapses afin de former des réseaux importants qui permettront aux fonctions sensorimotrices, au langage et aux fonctions cognitives complexes comme celles nécessaires aux interactions sociales de se développer avec de plus en plus de subtilité et d'abstraction.

- b. Les réseaux de synapses se forment et se consolident grâce à la formation des nouvelles synapses et en augmentant la force du poids synaptique (quantité de vésicules synaptiques et de récepteurs). Les synapses peu utilisées sont fragilisées voire éliminées.
- c. L'enfant utilise un groupe de neurones pour se représenter le monde extérieur grâce aux interactions entre les neurones. C'est le pattern de connexions neuronales utilisées qui va informer l'enfant s'il a devant lui un biberon, un visage ou un papillon.

## Plus que la colle du cerveau : les cellules gliales

Les cellules gliales (du grec *glaios*, gluant) sont les cellules non neuronales du cerveau. Contrairement à ce que l'on a longtemps pensé, elles ne sont pas seulement chargées du bon assemblage des neurones, mais elles ont plusieurs fonctions. Un type de cellules gliales appelé « macroglie » entoure les neurones et enveloppe leurs axones en formant les gaines de myéline : c'est la substance blanche du cerveau. Un autre type de cellules gliales, « la microglie », se comporte un peu comme des acteurs du système immunitaire du cerveau. Lors d'une infection ou d'une lésion du cerveau, elle s'active, se déplace vers les régions endommagées pour détruire les agents pathogènes et éliminer les neurones morts. Plusieurs maladies neurodégénératives sont associées au mauvais fonctionnement de la microglie comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la sclérose en plaques. Plus récemment, il a été démontré que la microglie jouait également un rôle dans la neurotransmission et les connexions synaptiques. Certaines équipes de recherche, en particulier celle de Daniel Geschwind à l'Université de Californie Los Angeles (UCLA), ont étudié des prélèvements *post mortem* de cerveaux de personnes autistes et comparé le profil d'expression des gènes par rapport à celui des sujets témoins. Les résultats montrent que les personnes autistes ont tendance à surexprimer des gènes spécifiques de ces cellules gliales. Cependant, on ne sait pas encore si cette surexpression est une cause ou une conséquence de

l'autisme. Les chercheurs favorisent plutôt l'hypothèse d'une réponse adaptative à un fonctionnement différent des neurones car les gènes préférentiellement exprimés dans les cellules gliales sont très rarement mutés chez les personnes autistes.

## Les communicants du cerveau : les neurones

Les cellules neuronales transmettent le signal électrique des organes sensoriels vers le cerveau puis à l'intérieur de celui-ci, d'une région à une autre. On en compte environ 100 milliards dans notre cerveau. La diversité y règne. Les neurones dits « excitateurs » utilisent un neurotransmetteur, un acide aminé appelé le glutamate qui assure la transmission du microcourant électrique grâce à une opération chimique. Les neurones inhibiteurs utilisent deux types de neurotransmetteurs : soit la glycine, un autre acide aminé, soit l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, aussi appelé GABA, qui est un neurotransmetteur inhibiteur chez l'adulte mais excitateur lors du développement embryonnaire humain. Enfin, les neurones dits « modulateurs » synthétisent des neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou l'acétylcholine.

Leurs formes peuvent varier, mais les neurones ont tous un soma qui contient le noyau du neurone, et des prolongements, appelés « axones », qui peuvent dépasser un mètre, et des neurites ou dendrites qui sont des prolongements plus petits. C'est au niveau de ces derniers que se fait la majorité des contacts entre les neurones, par ces fameuses synapses qui, chez les personnes autistes, peuvent être atypiques. Un neurone synthétise généralement un seul type de neurotransmetteur mais il est en contact avec des centaines d'autres neurones *via* leurs synapses. Les neurones qui communiquent préférentiellement ensemble forment des circuits neuronaux. À l'échelle au-dessus, ces circuits neuronaux communiquent entre eux à plus ou moins longue distance au sein d'une même région cérébrale.

## Les outils de la communication cérébrale : les synapses

Les synapses, ces structures permettant la connexion entre deux neurones et abritant d'intenses échanges permettant aux micro-influx électriques de passer de l'un à l'autre, est au cœur des mécanismes que nous avons identifiés dans l'autisme. Sur le neurone initiateur de la communication, la partie dite « présynaptique » contient toute la machinerie protéique qui permet la libération dans la fente synaptique des neurotransmetteurs contenus dans les vésicules synaptiques<sup>\*2</sup>. On désigne les synapses en fonction du nom du neurotransmetteur qu'elles libèrent : les synapses « glutamatergiques » libèrent le glutamate, les synapses « GABAergiques », le GABA, les synapses « dopaminergiques », la dopamine, etc. Les vésicules de la partie présynaptique sont ensuite transportées et fusionnent avec la membrane présynaptique afin de libérer le neurotransmetteur, qui va se fixer à son récepteur sur la partie dite « postsynaptique » du deuxième neurone. Ainsi, de proche en proche, l'influx électrique permet de passer d'une sensation à une action, d'une sensation à un souvenir.

L'information électrique passe donc de la partie présynaptique d'un neurone jusqu'à la partie postsynaptique d'un neurone. Si la dépolarisation du premier neurone induit une libération suffisante de neurotransmetteurs, les récepteurs aux neurotransmetteurs sur le second neurone induisent une cascade de signalisations qui ouvre les canaux ioniques et le dépolarise à son tour. Sous la membrane postsynaptique, des protéines dites « d'échafaudage » participent à la bonne transmission du signal électrique. Ces protéines particulières jouent une fonction importante dans la formation et dans la force des synapses (le « poids synaptique »). Cette fonction est à la base de la mémoire.

De nombreux groupes de recherche tentent de comprendre comment tout ce système est régulé, en particulier lorsque le cerveau se développe et lorsqu'il fonctionne. Beaucoup de gènes associés à l'autisme codent pour des protéines localisées au niveau des synapses et sont indispensables aux dynamiques de formation et de destruction des synapses. Ces protéines modulent la transmission de l'influx nerveux, la force et le nombre des synapses et, plus globalement, vont établir les réseaux neuronaux qui nous permettent de recevoir et traiter l'information sensorielle, d'apprendre, de mémoriser et de communiquer avec les autres.

### *Les neurotransmetteurs : la chimie de la communication*

Rien ne se ferait sans des passeurs de l'influx électrique d'un neurone à l'autre. Ces neurotransmetteurs – soit excitateurs, soit inhibiteurs, soit modulateurs – sont des molécules organiques indispensables à la communication entre les neurones. Ils sont libérés au niveau des synapses, ils se fixent alors aux récepteurs puis sont finalement recapturés par le premier neurone pour être réutilisés lors de la transmission neuronale suivante. La plupart des médicaments utilisés dans les maladies neurologiques et psychiatriques interviennent à l'une ou l'autre de ces étapes.

- **Le glutamate.** Plus de 90 % de nos synapses utilisent le glutamate pour communiquer d'un neurone à l'autre. C'est un neurotransmetteur excitateur, en ce qu'il favorise la dépolarisation du neurone. De nombreux gènes codant des protéines des synapses glutamatergiques sont associés à l'autisme. Plusieurs médicaments agissent au niveau des récepteurs au glutamate comme agonistes (ils miment l'action du glutamate) ou au

contraire comme antagonistes (ils empêchent la fixation du glutamate ou l'action du récepteur). Comme il existe 16 récepteurs au glutamate différents selon les régions du cerveau, les molécules médicamenteuses qui ciblent ces récepteurs sont nombreuses<sup>\*3</sup>. Ces modulateurs de la transmission glutamatergique sont utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie – l'épilepsie est une condition médicale plus fréquente chez les personnes autistes que dans la population générale – ou dans des essais cliniques chez des personnes avec déficience intellectuelle ou des personnes autistes.

- **Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) et la glycine.** Très fréquents dans certaines régions du cerveau associées à l'autisme, comme le striatum (que nous allons détailler plus tard), ces neurotransmetteurs inhibiteurs s'opposent, au contraire du glutamate, à la dépolarisation des neurones. Des médicaments comme l'Arbaclofen agissent comme agonistes du récepteur GABA et favorisent par exemple la relaxation des muscles squelettiques. Un premier essai clinique randomisé a été réalisé au sein de la recherche sur l'autisme et n'avait pas donné de résultats significatifs entre le groupe de personnes traitées par l'Arbaclofen (76 participants) et le groupe placebo (74 participants). Cependant, un deuxième essai est en cours pour confirmer ou infirmer ces résultats et détecter s'il existe un sous-groupe d'autistes répondants ou non répondants au traitement.

- **La sérotonine.** Les neurones sérotoninergiques se concentrent dans certaines régions du cerveau, comme dans les noyaux du raphé, une structure située sous le cortex. Ils interviennent dans la régulation des émotions, de l'appétit et du sommeil. C'est dire s'ils sont importants ! La sérotonine est un neurotransmetteur modulateur. Il favorise ou s'oppose au potentiel d'action dans le neurone en fonction de la nature du récepteur sérotoninergique exprimé par le neurone. Cette diversité des récepteurs explique que la sérotonine puisse avoir des effets multiples. Plusieurs



médicaments jouent sur la transmission sérotoninergique. Le plus connu est le chlorhydrate de fluoxétine, le fameux Prozac, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, utilisé comme antidépresseur. En 1961, une première étude montre que certaines personnes autistes ont des taux très élevés de sérotonine sanguine. Ces résultats ont été répliqués plusieurs fois y compris sur les participants de notre étude franco-suédoise par l'équipe du biochimiste Jean-Marie Launay. Mais le fait est là, en 2023, nous ne connaissons toujours pas le mécanisme de cette augmentation du niveau de sérotonine sanguine chez certaines personnes autistes. Néanmoins, nos résultats récents pointent vers un déficit plus général de dégradation des dérivés phénoliques dont la sérotonine. Si ces résultats sont confirmés par d'autres études, alors ils permettraient d'identifier des personnes autistes qui pourraient potentiellement bénéficier d'un accompagnement spécifique tel qu'un régime pauvre en phénol.

- **La dopamine.** Les neurones dopaminergiques sont intéressants car ils font partie de circuits clés pour la récompense, l'apprentissage et les fonctions exécutives comme la planification. Un de ces circuits neuronaux, de la substance noire au striatum dorsal, est en cause dans la maladie de Parkinson. Plusieurs médicaments ont pour cible le système dopaminergique comme la lévodopa (ou L-DOPA, qui se transforme en dopamine dans le cerveau) et les agonistes dopaminergiques principalement utilisés dans la maladie de Parkinson. D'autres circuits dopaminergiques jouent probablement un rôle dans l'addiction, l'hyperactivité et peut-être l'autisme. Nous reviendrons sur le rôle du striatum dans l'autisme, mais cette structure reçoit des synapses en provenance des neurones dopaminergiques de la structure cérébrale appelée le thalamus.

## *Les neurohormones : entre chimie, physiologie et comportement*

Ces substances peuvent être libérées dans la circulation sanguine pour atteindre leurs cibles cellulaires, et sont impliquées dans des fonctions essentielles à la survie de l'espèce ! Plusieurs de ces neurohormones ont été suspectées, du fait de leur fonction, de jouer un rôle dans l'autisme, notamment sur l'établissement des liens sociaux et la régulation du rythme circadien (jours et nuits).

- **L'ocytocine.** L'ocytocine est une hormone peptidique, ou neuropeptide, codée par un gène. Elle est produite par l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure. Elle a été étudiée dans l'autisme car des modifications dans sa libération ou sa concentration peuvent influencer la reproduction sexuée, l'accouchement et la période après l'accouchement, mais aussi moduler les liens sociaux. L'ocytocine est libérée dans le sang lors de l'accouchement (elle est d'ailleurs utilisée pour déclencher les contractions et faciliter l'accouchement) et pendant l'allaitement. Elle favorise la création du lien social entre les personnes, notamment entre la mère et le bébé. On manque de données solides pour associer déficit d'ocytocine et autisme. Certaines études ont cependant évalué si une administration d'ocytocine pouvait améliorer les interactions sociales des personnes autistes. Les premières études montraient un effet significatif mais elles étaient effectuées sur de petits échantillons. En 2021, une large étude a été menée auprès de 290 enfants âgés de 3 à 17 ans répartis en 2 groupes : l'un a reçu de l'ocytocine *via* un spray nasal quotidien pendant 24 semaines<sup>1</sup>, l'autre un placebo. Aucun effet significatif de l'ocytocine sur les capacités sociales des enfants n'a été observé. Selon les chercheurs, de nombreux médecins ont fait fausse route : « Des milliers d'enfants atteints de troubles du spectre autistique se sont vu prescrire de l'ocytocine intranasale avant qu'elle ne soit correctement testée et validée.

Heureusement, ces nouvelles données montrent que l'ocytocine est sûre. Mais elle n'est pas plus efficace qu'un placebo. »

- **La mélatonine.** Cette substance joue un rôle essentiel dans les rythmes biologiques. Elle régule en particulier le rythme circadien comme l'alternance sommeil-veille. Cette molécule est retrouvée en des quantités très faibles chez certaines personnes autistes, un déficit que l'on sait traiter et sur lequel nous reviendrons en détail.

Après cette revue des acteurs de la communication entre les neurones à l'échelle moléculaire, détaillons à présent comment des variations associées à l'autisme peuvent moduler certains mécanismes biologiques.

## *L'autisme à l'échelle moléculaire*

### Un dosage atypique de composants synaptiques : pas assez ou trop ?

Les neurones communiquent donc entre eux par le passage de potentiels d'action déclenchés par la libération de neurotransmetteurs en amont qui, à leur tour, entraînent l'entrée d'ions en aval *via* des canaux ioniques. Tout ce système est bien régulé afin qu'il y ait un équilibre entre l'excitation et l'inhibition, adapté aux réseaux de neurones et au cerveau de l'individu. Or, chez les personnes autistes, de nombreux gènes participant à la plasticité des synapses sont porteurs de variations génétiques qui entraînent une différence dans la formation, le fonctionnement et l'élimination des synapses.

## En bref : la voie synaptique dans l'autisme

En 2003, notre découverte de l'implication des neuroligines dans l'autisme suggérait que certains symptômes observés chez les personnes autistes avaient donc à voir avec les synapses. En 2006, nos résultats sur le gène *SHANK3* puis, en 2007, la découverte des délétions du gène *NRXN1* ont conforté cette voie synaptique. Puis plusieurs études de CNV (*copy-number variant*<sup>\*4</sup>) ou de séquençage ont montré qu'il y avait effectivement davantage de gènes synaptiques mutés chez les personnes autistes que dans la population générale.

Les protéines associées à l'autisme peuvent jouer des rôles très différents dans le fonctionnement des synapses. Certaines sont des protéines d'échafaudage et organisent l'architecture des synapses (par exemple les protéines SHANK). D'autres sont des protéines d'adhésion cellulaire et font les liens entre deux neurones (comme les neuroligines ou les neurexines). D'autres encore sont directement impliquées dans la transmission du signal électrique entre les neurones. C'est le cas des récepteurs aux neurotransmetteurs (par exemple les protéines GRIK2, GRIN2A, GRIN2B), des protéines qui vont relarguer les neurotransmetteurs (protéines RIMS1, RIMS4) et former des canaux ioniques (protéine SCN2A). Parmi les différents types de synapses, les gènes codant pour des constituants des synapses glutamatergiques et GABAergiques sont les plus porteurs de variations génétiques associées à l'autisme.

La fonction des protéines associées à la synapse peut renseigner sur la sévérité des atteintes mais ce n'est pas systématiquement le cas. Ainsi, en 2014, avec le psychiatre Richard Delorme et la généticienne Claire Leblond, alors que nous travaillons sur les variations génétiques identifiées dans les gènes *SHANK1*, *SHANK2* et *SHANK3* chez les personnes autistes, nous constatons que selon le gène muté, l'atteinte cognitive est plus ou moins sévère. Ces gènes codent pourtant pour des protéines qui se ressemblent et leurs fonctions moléculaires sont similaires, mais les mutations ont des conséquences différentes. Les mutations de *SHANK1* sont présentes chez des personnes qui ont un syndrome d'Asperger ou des QI

dans la moyenne, les mutations de *SHANK3* sont associées à des déficits cognitifs très sévères, et les mutations de *SHANK2*, à des atteintes à mi-chemin entre *SHANK1* et *SHANK2*. Alors que les mutations *SHANK1* et *SHANK2* sont très rares (moins d'une personne sur 500 dans la population autiste), les mutations *SHANK3* se retrouvent chez près d'une personne sur 50 dans le sous-groupe des personnes autistes avec déficience intellectuelle. Ces différences d'effet proviennent vraisemblablement de subtilités fonctionnelles dans le rôle respectif *SHANK1*, 2, 3 dans la formation des synapses ainsi que de leur profil respectif d'expression dans le cerveau (le gène *SHANK1* est très exprimé dans le cortex alors que le gène *SHANK3* est très exprimé dans le striatum et le cervelet).

De plus, le dosage de ces protéines synaptiques semble crucial. Les personnes autistes ont soit perdu une copie du gène (délétion), soit au contraire, gagné une copie du gène (duplication). Dans les deux cas, ces variations génétiques augmentent la probabilité d'être autiste. Ces synapses sont donc très sensibles au dosage génique !

## Un remodelage de la chromatine bouscule la régulation des gènes

Rappelons-le : le génome de chacune des cellules du corps est identique. Cependant, il est compacté différemment selon les cellules afin que seuls les gènes spécifiques aux différents organes y soient exprimés. Cette compaction de la chromatine, c'est-à-dire de l'ADN et ses protéines associées, est régulée par une batterie de gènes. On parle donc du « remodelage de la chromatine ». La chromatine est soit compactée afin d'éteindre l'expression des gènes, soit relaxée afin que les protéines en charge de transcrire les gènes puissent avoir accès aux gènes et les exprimer. On parle du remodelage de la chromatine.

Parmi les gènes qui participent à cette fonction de remodelage de la chromatine, plusieurs ont été trouvés chez les personnes autistes, tels *MECP2* et *CHD8*. Le premier, porté par le chromosome X, est responsable, quand il est muté, d'une forme sévère d'autisme avec déficience intellectuelle : le syndrome de Rett. Les filles semblent les seules touchées. Les mutations de *MECP2* sont si délétères pour les garçons qui n'ont qu'un seul chromosome X que les fœtus masculins meurent généralement au cours de la grossesse. Quant aux filles, leur développement commence par être typique puis, entre 1 et 4 ans, leurs acquisitions régressent rapidement et des stéréotypies apparaissent (comme des mouvements spécifiques des mains, des torsions, des battements et des frottements). La maladie s'établit ensuite sans amélioration : à la déficience intellectuelle sévère, l'absence de langage, une tête largement plus petite que la moyenne (microcéphalie) et parfois des crises d'épilepsie, s'ajoutent des troubles sévères de la respiration. Les mutations de *CHD8*, un autre gène associé à l'autisme, touchent les filles comme les garçons et se traduisent par un autisme généralement associé à une déficience intellectuelle. Contrairement à *MECP2*, les personnes autistes porteuses de mutations *CHD8* ont une tête plus large que la moyenne (macrocéphalie). Il existe de plus en plus d'études identifiant des gènes associés à l'autisme qui jouent un rôle dans le remodelage de la chromatine (gènes *ARID1B*, *ASH1L*, *KMT2A*, *SETD5* et *ACTL6B*). Les personnes autistes porteuses de mutations dans ces gènes ont souvent, en plus d'un autisme, des malformations du corps.

## Une synthèse et une dégradation hors norme des protéines

La régulation des gènes se situe au niveau de la transcription de l'ADN et du remodelage de la chromatine, mais pas seulement. Les transcrits d'ARN sont ensuite traduits en protéines et cette étape aussi peut réguler le

niveau de protéine adéquat pour la cellule. Plusieurs gènes régulant cette étape de traduction des ARN en protéines sont associés à l'autisme. Des gènes répresseurs de cette traduction sont mutés chez certaines personnes autistes, et donc non totalement fonctionnels, ce qui donne dans certains cas un excès de synthèse protéique dans les cellules. D'habitude, les transcrits sont traduits en protéines à proximité du noyau de la cellule. Mais dans les neurones, certains transcrits sont d'abord transportés du noyau de la cellule à la région postsynaptique de la synapse avant d'y être traduits en protéines. Comme rien n'est simple, cette synthèse locale de protéine se fait sous le contrôle d'un complexe protéique dont font partie plusieurs protéines impliquées dans l'autisme. L'une des plus étudiées est celle codée par le gène *FMRI* localisé sur le chromosome X et muté chez des personnes autistes atteintes du syndrome dit « de l'X fragile ». Ce syndrome touche surtout les garçons. Les filles en sont généralement protégées car elles ont deux chromosomes X. Les patients présentant ce syndrome ont le plus souvent une déficience intellectuelle et certaines caractéristiques physiques : un visage allongé, des oreilles larges et décollées et de gros testicules.

Cela illustre, comme évoqué précédemment, que les variations génétiques similaires peuvent avoir des conséquences différentes selon les personnes. Par exemple, parmi les porteurs de mutations du gène *FMRI*, la moitié des hommes et 16 % des femmes sont diagnostiqués avec autisme et manifestent une anxiété sociale et des stéréotypies. En 2012, Pauline Chaste, une psychiatre qui effectuait sa thèse dans mon laboratoire, et les psychiatres Richard Delorme et Marion Leboyer ont rapporté le cas de deux sœurs porteuses d'une mutation *FMR1* qui présentaient un autisme en effet, mais sans déficience intellectuelle.

Si la synthèse des protéines peut être parfois excessive, dans d'autres cas, c'est la dégradation des protéines qui peut être dérégulée, comme chez les personnes autistes atteintes du syndrome d'Angelman <sup>\*5</sup> et porteuses de

variations génétiques du gène *UBE3A*. Aujourd'hui, nous disposons de plus en plus de résultats sur ces gènes associés à la synthèse ou à la dégradation des protéines dans l'autisme. Naturellement, de nombreux gènes sont encore à découvrir... Voyons maintenant comment, chez les personnes autistes, ces mécanismes moléculaires apparemment distincts – activité synaptique, remodelage de la chromatine ou synthèse/dégradation des protéines – convergent vers les mêmes régulations physiologiques des neurones.

## *L'autisme à l'échelle neuronale*

### Le rôle clé de la plasticité neuronale et synaptique dans l'autisme

La plasticité synaptique désigne la propriété des synapses à renforcer ou affaiblir la faculté de transmission d'un neurone à un autre neurone. Selon le postulat introduit pour la première fois en 1949 par le psychologue canadien Donald Hebb, et toujours d'actualité, plus une voie synaptique est utilisée, plus elle se renforce ; moins elle est utilisée, plus elle est fragilisée, voire éliminée. Cette plasticité moléculaire répond à des changements très fins dans l'amplitude et la dynamique temporelle de l'activité neuronale. Ainsi, les stimuli sensoriels extérieurs et l'activité cérébrale interne modifient à long terme l'efficacité synaptique et, éventuellement, augmentent ou diminuent la connectivité neuronale en modulant le nombre des synapses formées entre les neurones ainsi que leur force (poids synaptique). Comme l'ont proposé dès les années 1970 Jean Pierre Changeux et Antoine Danchin, la stabilisation sélective des synapses au



cours du développement de la personne crée la spécification de ses réseaux neuronaux.

Beaucoup de gènes associés à l'autisme codent, on l'a vu, pour des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine, la synthèse et la dégradation des protéines, ou directement la transmission synaptique. Ils influencent donc la structure et le renouvellement des synapses à différents niveaux. L'une des caractéristiques partagées par plusieurs de ces gènes associés à l'autisme est très intéressante : plus les neurones reçoivent d'influx nerveux au niveau de leur synapse, plus ces gènes vont être transcrits en ARN et plus ces ARN vont être traduits en protéines. Ces gènes régulés par l'activité du neurone (*activity-driven* en anglais) jouent bien sûr un rôle clé dans la plasticité neuronale. En clair, plus le neurone est utilisé pour transmettre une information, plus ces gènes vont y être exprimés et plus le nombre et la force des synapses de ce neurone seront importants !

### **Pour en savoir plus...**

#### **La régulation génétique des synapses**

Certains gènes, dont plusieurs impliqués dans la synthèse des protéines, sont directement ou indirectement régulés par l'activité neuronale. Cette activité des neurones induit une cascade d'activations qui conduit à une augmentation de la synthèse de certaines protéines synaptiques. Ces protéines nouvellement traduites augmentent ainsi localement la force des synapses ou augmentent directement le nombre de synapses. Or de nombreux gènes impliqués dans ces voies de régulation induites par l'activité neuronale, en particulier plusieurs gènes de la voie mTOR, sont mutés chez certaines personnes autistes. La dérégulation de ces gènes n'entraîne pas seulement l'autisme mais souvent aussi des syndromes associés à une prolifération cellulaire accrue, comme dans certaines formes de cancer. En particulier, les mutations identifiées dans les gènes codant pour des répresseurs de la voie mTOR, tels que la neurofibromine (*NFI*), *PTEN* et *SYNGAP1* provoquent une augmentation de la synthèse des protéines dans les neurones et un nombre plus important de synapses.

Reprenons l'exemple du gène *MECP2*, qui participe au remodelage de la chromatine. De nombreux travaux<sup>\*6</sup> ont montré que les protéines MECP2 se fixent sur l'ADN de l'ensemble du génome et qu'elles agissent principalement comme un répresseur de la transcription. En réponse à l'activité neuronale, la protéine MECP2 se libère de l'ADN, ce qui facilite la transcription de certains gènes, en particulier ceux très longs souvent exprimés dans le cerveau. Mais quand il est muté, le gène *MECP2*, comme dans le syndrome de Rett, provoque une modification de la structure globale de la chromatine et crée ce que l'on appelle un « bruit transcriptionnel ». Les niveaux de transcription des gènes très longs sont alors anormaux dans la plupart des neurones alors que ces gènes devraient être régulés très finement, uniquement dans certains neurones en réponse à l'activité neuronale. Les gènes *MEF2C*, *CHD8* et *CTNNB1* contribuent comme *MECP2* au développement du cerveau en modulant l'expression d'autres gènes en fonction de l'activité neuronale.

L'activité neuronale régule aussi la synthèse ou la dégradation des protéines, or certains gènes responsables de cette régulation sont associés à l'autisme. Nous avons vu qu'il existe en particulier un mécanisme de traduction locale des ARN en protéines au niveau des synapses dont un acteur majeur est la protéine FMRP, codée par le gène *FMRI* du syndrome de l'X fragile. D'autres gènes participant à ce mécanisme biologique, comme *EIF4E* ou *CYFIP1*, ont aussi été retrouvés mutés chez des personnes autistes. Paradoxalement, les mutations de *FMRI*, *EIF4E* ou *CYFIP1* ne réduisent pas le nombre de synapses mais au contraire augmentent la traduction locale de protéines à la synapse et ainsi accroissent la force et le nombre des synapses. En réalité, si la synapse est activée, ce complexe protéique FMRP-EIF4E-CYFIP1 va alors augmenter la traduction de plus de 1 000 protéines, dont beaucoup sont codées par des gènes associés à l'autisme ! Ainsi, une altération de ce complexe supprime cette régulation fine par l'activité neuronale de la traduction des ARN et

crée un déséquilibre au niveau de nombreuses protéines synaptiques associées à l'autisme. On comprend mieux pourquoi certaines personnes atteintes du syndrome de l'X fragile (sans protéine FMRP fonctionnelle) peuvent aussi être diagnostiquées avec autisme. Comme la quantité de protéines synaptiques est aussi régulée par leur dégradation, il n'est pas étonnant que le système biologique en charge de cette opération soit aussi muté dans l'autisme<sup>\*7</sup>.

En résumé, la grande majorité des gènes associés à l'autisme contribue de près ou de loin à la plasticité synaptique. Leurs mutations se traduisent donc de multiples façons :

- elles modulent la transcription des gènes (par exemple les mutations de *MECP2*, *MEF2C*, *CHD8*, *ADNP*, *ASH1L*, *CTNNB1*, *KMT2A*) ;
- elles modifient la synthèse et la dégradation des protéines (*FMR1*, *EIF4E*, *CYFIP1*, *UBE3A*) ;
- elles affectent les récepteurs glutamatergiques (*GRIK2*, *GRIN2A*, *GRIN2B*) ou les récepteurs GABAergiques (par exemple *GABRA3* et *GABRB3*) ;
- elles touchent la croissance des prolongements neuronaux (*CNTN6*, *SEMA5A*) ;
- l'échafaudage et la signalisation synaptique (*SHANK1-3*, *SYNGAP1*, *DYRK1A*) ;
- l'établissement de l'identité synaptique (les gènes cadhérines et protocadhérines) ;
- la conductance neuronale (*CNTNAP2*, *CNTNAP4*) ;
- la perméabilité aux ions comme le calcium ou le sodium (*CACNA1*, *CACNA2*, *SCN1A*, *SCN2A*).

Certains de ces gènes tels que les neuroligines (*NLGN*) ou les neurexines (*NRXN*) sont directement impliqués dans la plasticité synaptique en déclenchant la formation des synapses en réponse à l'activité neuronale. S'il y a une activité neuronale, les neuroligines et les neurexines créent de

nouvelles synapses et consolident celles qui ont reçu un influx nerveux. Si l'activité neuronale est inhibée, les neuroligines et les neurexines ne déclenchent pas la formation de synapses. Ainsi, le rôle essentiel de ces protéines d'adhérence neuronale quand elles ne sont pas mutées serait de réguler le nombre et la force des synapses en fonction de l'activité des neurones et de maintenir ce que l'on appelle l'homéostasie neuronale ou synaptique.

## Des neurones avec trop ou pas assez de synapses ? Les homéostasies neuronales et synaptiques et leur lien avec l'autisme

Claude Bernard, le premier, a identifié le principe de « la recherche permanente d'équilibre à l'intérieur du corps ». Ainsi, en 1865, dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, il écrit : « Tous les mécanismes vitaux, quelque variés qu'ils soient, n'ont toujours qu'un but, celui de maintenir l'unité des conditions de la vie dans le milieu intérieur. » Plus tard, en 1926, W. B. Cannon a forgé le mot « homéostasie » à partir de deux mots grecs : *stasis* (« état », « position ») et *homoios* (« égal », « semblable à ») pour désigner ce concept.

Cette phrase extraite de l'ouvrage de W. B. Cannon en 1932 *La Sagesse du corps* (*The Wisdom of the Body*) résonne particulièrement quand nous pensons aux difficultés sensorielles des personnes autistes : « Les êtres vivants supérieurs constituent un système ouvert présentant de nombreuses relations avec l'environnement. Les modifications de l'environnement déclenchent des réactions dans le système ou l'affectent directement, aboutissant à des perturbations internes du système. De telles perturbations sont normalement maintenues dans des limites étroites parce que des ajustements automatiques, à l'intérieur du système, entrent en action et que

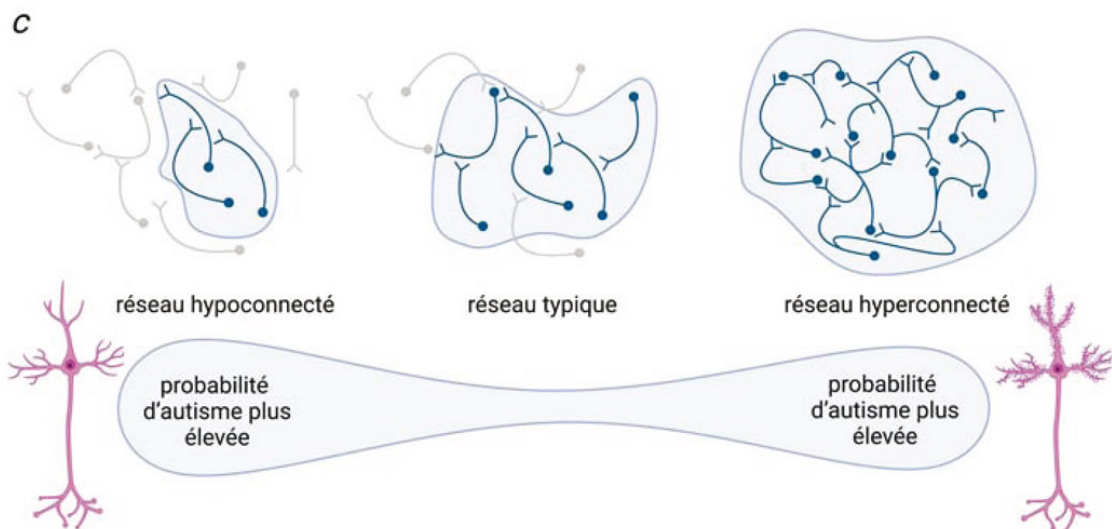
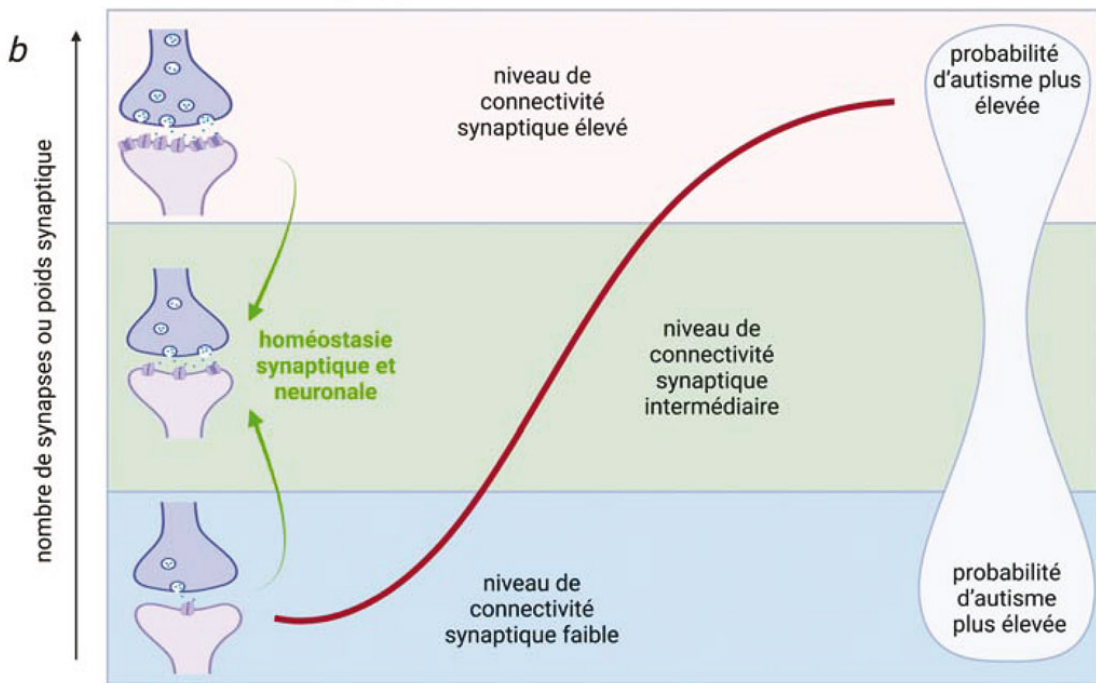
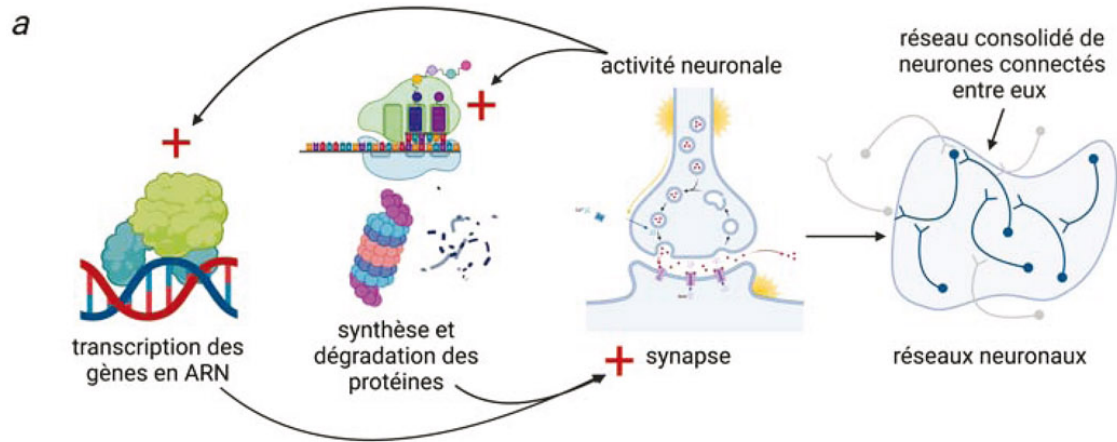
de cette façon sont évitées des oscillations amples, les conditions internes étant maintenues à peu près constantes [...]. Les réactions physiologiques coordonnées qui maintiennent la plupart des équilibres dynamiques du corps sont si complexes et si particulières aux organismes vivants qu'il a été suggéré qu'une désignation particulière soit employée pour ces réactions : celle d'homéostasie. »

Dans le cerveau, ces mécanismes d'« homéostasie neuronale ou synaptique » permettent de contenir les courants électriques générés par les réseaux neuronaux à un niveau acceptable. Nous venons de voir que plusieurs des gènes associés à l'autisme participent à la plasticité synaptique en étant eux-mêmes très sensibles à l'activité neuronale (figure 12). Chez les personnes autistes porteuses de certaines variations génétiques, les conséquences des mutations sont parfois très sévères (avec une altération du quotient intellectuel), parfois plus légères. Mais ces gènes ont des points communs. On vient de le voir, ils participent à la plasticité synaptique et leurs mutations affectent les réseaux neuronaux en entraînant une activité trop élevée ou, au contraire, trop faible. Fait surprenant, plusieurs variations génétiques liées à l'autisme<sup>\*8</sup> entraînent une augmentation de la transcription des gènes ou de la traduction des ARN en protéines et donc une augmentation de l'activité neuronale, avec une élévation anormale du poids synaptique et du nombre des synapses. Le fait que trop de synapses entraînent une différence dans le comportement de l'individu peut sembler paradoxal. En réalité, trop de courant électrique dans le réseau neuronal peut fortement influencer sur le développement et le fonctionnement du cerveau. Certaines anomalies de la connectivité neuronale observées lors d'analyses *post mortem* du cerveau de personnes autistes semblent le confirmer<sup>\*9</sup>.

Quand l'homéostasie cérébrale est déséquilibrée par la présence d'un trop grand nombre de synapses, la personne court un risque élevé de crises d'épilepsie qui sont, pour rappel, la conséquence d'un déséquilibre entre les

courants excitateurs et inhibiteurs dans certaines régions cérébrales ou dans l'ensemble du cerveau. On dénombre plus d'une centaine de gènes associés à l'épilepsie qui jouent un rôle dans le fonctionnement synaptique, le remodelage de la chromatine et la traduction des protéines : les mêmes voies biologiques que pour l'autisme ! Cette coïncidence explique que la prévalence de l'épilepsie soit plus élevée chez les personnes autistes que dans la population générale. Certains gènes comme *SCN2A*, *GRIN2A* et *GABRB3*, qui codent respectivement pour un canal ionique, un récepteur au glutamate et un récepteur au GABA, sont des gènes associés à la fois à l'autisme et à l'épilepsie.







## **Figure 12. Les voies biologiques associées à l'autisme et leur rôle dans le fonctionnement des synapses et la connectivité neuronale.**

**a.** Dans le génome, des gènes, dont certains sont associés à l'autisme, ont pour rôle de coder des protéines impliquées dans la régulation de la transcription des gènes en ARN, la synthèse et la dégradation des protéines et le fonctionnement des synapses. Ces gènes jouent un rôle particulier dans la plasticité synaptique. Plus le neurone est actif et reçoit des potentiels d'action d'autres neurones, plus ces gènes vont être exprimés et plus les protéines qu'ils codent vont être actives. Ce phénomène permet de consolider les synapses en leur fournissant des protéines indispensables à leur fonctionnement. Plus ces synapses sont utilisées, plus les réseaux neuronaux sont consolidés. Chez les personnes autistes, il est possible que certains réseaux soient sous-connectés ou au contraire surconnectés du fait de la présence de certaines variations génétiques.

**b.** Les synapses ont plus ou moins de vésicules et de récepteurs, on appelle cela le poids synaptique. Ce poids synaptique est finement régulé afin d'obtenir un niveau de connectivité optimal. Certaines protéines associées à l'autisme sont impliquées dans ce contrôle homéostatique synaptique et neuronal qui permet de conserver un équilibre entre trop et pas assez de poids synaptique. Trop ou trop peu de connexions synaptiques peuvent augmenter la probabilité d'autisme.

**c.** Les neurones sont plus ou moins connectés entre eux grâce à leurs synapses. Des réseaux neuronaux vont se former à la fois en fonction des informations innées et des informations environnementales acquises au cours du développement. Des réseaux neuronaux sont dédiés à des fonctions cognitives importantes pour traiter les informations sociales telles que la reconnaissance des visages, des émotions, le langage... Certains réseaux vont être hypoconnectés ou hyperconnectés, créant des différences interindividuelles, et parfois une plus grande probabilité d'autisme.

Les raisons pour lesquelles certaines personnes porteuses de variations génétiques identiques ou similaires dans ces trois gènes vont présenter un autisme sans épilepsie, une épilepsie sans autisme, un autisme avec épilepsie, ou ni l'un ni l'autre restent encore très mystérieuses. Peut-être les effets d'autres variations génétiques rares et fréquentes sur d'autres gènes s'additionnent-ils et augmentent ou diminuent la probabilité soit d'autisme soit d'épilepsie. Nous testons actuellement l'hypothèse que les scores

polygéniques de l'autisme ou de l'épilepsie puissent expliquer ces différences de symptômes cliniques.

Nous possédons plusieurs mécanismes biologiques qui régulent les courants excitateurs et inhibiteurs pour empêcher que les neurones et le cerveau se retrouvent avec trop d'activité ou pas assez. Pour éviter ces états extrêmes, une régulation homéostatique ajuste la force et la taille de la synapse ainsi que l'excitabilité des neurones. D'une part, elle permet d'adapter au mieux la quantité de neurotransmetteurs déversée dans une synapse et le nombre de récepteurs à ces neurotransmetteurs. Les gènes impliqués dans ce dialogue entre les parties post- et présynaptiques ne sont pas encore tous bien connus. Mais certains acteurs ont été identifiés : les récepteurs glutamatergiques de type AMPAR, les canaux calciques voltage-dépendants et les protéines tels que BDNF et ARC. D'autre part, un mécanisme appelé « métaplasticité » modifie la propriété des neurones à répondre aux influx nerveux. Les gènes connus pour réguler cette métaplasticité codent pour certaines sous-unités des récepteurs glutamatergiques de type NMDA (*GRIN2A*) ou GABAergiques (*GABRB3*). Or ces deux gènes, nous l'avons vu, sont mutés chez certaines personnes autistes et/ou épileptiques.

Ces phénomènes d'homéostasie synaptique sont importants lors du sommeil, dont on ne sait toujours pas le rôle qu'il joue, ni la raison de sa conservation chez les animaux. Certains neuroscientifiques, comme Giulio Tononi, professeur de psychiatrie à l'Université de Wisconsin-Madison (États-Unis), font l'hypothèse qu'une des fonctions majeures du sommeil serait de maintenir cette homéostasie synaptique. Le poids synaptique augmente pendant la journée, quand on lit un livre par exemple, puis un phénomène complexe va réduire ce poids synaptique pendant la nuit. Cela permet de repartir le lendemain avec une mémoire de ce qu'on a lu mais sans surcharger les synapses. On dit que l'on va dormir « pour recharger ses batteries » alors qu'il serait plus juste de dire « pour décharger ses

batteries ». Chez la mouche drosophile, le nombre et la taille des synapses dans les circuits neuronaux augmentent après quelques heures de réveil et diminuent seulement une fois le sommeil installé. Or, autant pour la mouche que pour les mammifères, les neuroligines jouent un rôle important dans cette homéostasie synaptique dépendante du sommeil, par exemple en régulant les niveaux des courants excitateurs et inhibiteurs lors d'une privation de sommeil. Une anomalie de cette homéostasie neuronale chez les personnes autistes pourrait expliquer en partie leurs troubles fréquents du sommeil et des rythmes circadiens.

Pour résumer cette subtile régulation, on suppose à ce jour que chez certaines personnes autistes, les neurones sont trop sensibles à l'activité neuronale, comme s'ils se trouvaient en permanence dans un état déjà activé sans avoir été activés par d'autres neurones ! Les processus d'homéostasie synaptique et de métaplasticité ne sont pas en mesure de contrer les effets des variations génétiques sur l'activité synaptique, ce qui entraîne inévitablement une activité neuronale trop élevée ou trop faible. L'excès de formation des synapses pourrait ainsi causer des anomalies de coordination et de compétition entre réseaux neuronaux. Chez une personne neurotypique, un certain équilibre existe entre les réseaux neuronaux qui reçoivent des stimulations de l'environnement provenant des cinq sens. Des déséquilibres dans la perception de ces signaux pourraient expliquer les hypersensibilités (de la vue, de l'ouïe, du toucher, du goût, de l'odorat) observées chez une majorité des personnes autistes. Pour l'enfant, cette difficulté à maintenir l'homéostasie synaptique ou neuronale rendrait très complexe la gestion des informations venant de l'environnement lors des phases critiques de son développement cognitif. Cela provoquerait une cascade d'événements qui augmenterait la probabilité d'autisme car si le monde extérieur est trop intense<sup>2</sup>, l'autiste va trouver des stratégies pour réduire cette intensité ou tout du moins pour la contrôler.

## *L'autisme à l'échelle du cerveau*

Ces différences moléculaires et neuronales ont des conséquences sur l'anatomie et la fonction du cerveau des personnes autistes.

### Une trajectoire atypique du développement du cerveau des personnes autistes

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'observer l'anatomie et, dans une certaine mesure, l'activité de milliers de cerveaux de personnes autistes<sup>\*10</sup>. Comme pour le génome, les équipes scientifiques partagent ces données pour obtenir des résultats plus robustes. Aux États-Unis, les neuroscientifiques Adriana Di Martino et Michael P. Milham ont créé Autism Brain Imaging Database Exchange (ABIDE), un consortium pour l'échange des données d'imagerie cérébrale dans l'autisme qui regroupe un millier de personnes avec ou sans autisme. Le psychiatre Richard Delorme et le neuroscientifique Roberto Toro, qui a rejoint notre laboratoire en 2008, collaborent activement à ce projet. Hélas, les premiers travaux de Roberto utilisant les données d'IRM structurale d'ABIDE ont mené à des résultats décevants. Les résultats de la littérature scientifique indiquaient que le corps calleux, si capital dans les relations entre l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit du cerveau, était plus petit chez les personnes autistes. Or en 2015, nos résultats sur les données d'imagerie cérébrale d'ABIDE n'ont pas révélé de différence significative. En 2018, rebelote ! Le cervelet, très important pour les mouvements fins et l'intégration sensorielle, était censé être plus gros chez les personnes autistes. Cela n'a pas été confirmé.

On ne peut pas formellement exclure qu'un sous-groupe de personnes autistes puisse avoir un corps calleux plus petit et/ou un cervelet plus gros.

Mais cette hypothèse de départ pouvait aussi être liée à un biais de publication : les chercheurs ont tendance à ne publier que quand ils trouvent quelque chose, et les résultats négatifs terminent dans un tiroir<sup>\*11</sup> ! Les associations étaient donc publiées uniquement quand elles montraient des différences significatives entre témoins et personnes autistes. Dans tous les cas, si l'on en croit ABIDE, ces régions du cerveau ne sont pas des marqueurs diagnostiques pour l'autisme (en tout cas pas à elles seules).

Cette difficulté à trouver une région du cerveau atypique chez les personnes autistes s'explique probablement par la grande hétérogénéité des mécanismes biologiques à l'origine de l'autisme, mais également car ces données d'IRM sont obtenues majoritairement chez des adultes et ainsi trop tard au cours du développement du cerveau. Certains enfants autistes de 2 à 4 ans ont un périmètre crânien et un volume du cerveau plus importants que la moyenne des enfants de leur âge, mais cette différence est moins visible chez les adolescents et les adultes. Plus récemment, des études conduites sur des bébés nés dans des familles qui avaient déjà un enfant autiste nous ont éclairés sur le développement très précoce du cerveau. En 2017, le consortium Infant Brain Imaging Study (IBIS) publie les résultats d'une étude de neuro-imagerie portant sur 106 bébés nés dans des familles ayant déjà un enfant autiste et 42 bébés nés dans des familles sans enfant autiste<sup>3</sup>. Chez 15 bébés diagnostiqués autistes à 24 mois, on observe dans un premier temps une hyperexpansion de la surface du cortex puis une croissance excessive du volume cérébral. Une autre analyse montre que si l'on observe une augmentation du cortex à 3 ans, on la retrouve aussi à 6 ans<sup>4</sup>. Et cette augmentation du volume du cortex semble être plus fréquente chez les garçons que chez les filles. Parmi les gènes associés à l'autisme qui contribuent à ce sous-groupe d'individus autistes, on retrouve ceux qui régulent la synthèse et la dégradation des protéines, comme *PTEN* et mTOR. Les variations génétiques dans ces gènes exacerbent la synthèse

protéique qui résulte en des cellules plus nombreuses et plus grosses, qui causent une macrocéphalie.

Ces études utilisant l'IRM structurale sont donc encourageantes pour comprendre les mécanismes de l'autisme et pour détecter plus précocement l'autisme chez un sous-groupe d'enfants. Mais le chevauchement entre les personnes autistes et les témoins est si important qu'il est impossible actuellement de prédire avec précision si la personne va être autiste juste sur la base de l'anatomie de son cerveau. Dans certains cas néanmoins (un peu comme pour l'identification d'une mutation *de novo* à effet fort), on observe des différences majeures (par exemple une atrophie du cervelet ou une hypertrophie du striatum). Mais ces cas sont rares et ne concernent pas toujours la même région cérébrale. On ne peut donc pas, actuellement, pointer une même région atypique commune à toutes les personnes autistes sur la base des données d'IRM structurale.

## Une connectivité fonctionnelle atypique dans le cerveau des personnes autistes

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf<sup>\*12</sup>) permet d'étudier l'activité du cerveau et notamment de mécanismes cérébraux particuliers comme le « cerveau social ». Le sillon temporal supérieur (STS), par exemple, s'active quand une personne observe des scènes sociales mettant en jeu des relations entre des personnes, ou quand elle écoute des sons humains comme des voix. Plusieurs travaux dont ceux de la psychiatre et directrice de recherche à l'Inserm Monica Zilbovicius ou du neuroscientifique Kevin Pelphrey aux États-Unis ont montré que dans les mêmes situations, ce sillon est moins activé chez les personnes autistes<sup>5</sup>.

Ces expériences d'IRM fonctionnelle ont des limites. D'abord, il faut que la personne autiste accepte d'entrer dans un scanner, un tube étroit et bruyant où elle ne doit pas bouger, tout en effectuant des tâches cognitives.

Ensuite, chaque équipe de recherche a ses marottes, et il est compliqué de coordonner les laboratoires entre eux pour qu'ils utilisent le même protocole.

Les chercheurs ont donc eu l'idée de demander aux personnes de ne rien faire lors de l'imagerie. Ils quantifient ensuite comment les signaux sont synchronisés entre les différentes régions cérébrales : si une région A et une région C ont un signal d'activation en phase, les deux régions sont dites « fonctionnellement connectées »<sup>\*13</sup>. Cette approche appelée IRMf-RS ou imagerie de la connectivité fonctionnelle au repos (*resting state functional connectivity*) permet à la fois d'estimer les liens de connectivité entre les régions<sup>\*14</sup> et d'inclure un plus grand nombre de participants, y compris des personnes avec déficience intellectuelle. Certes, l'activité neuronale est différente selon si la personne est éveillée, endormie ou sous anesthésie générale, mais les premiers résultats sont encourageants.

Qu'apprenons-nous ? En 2006, avec Matthew Belmonte, un neuroscientifique qui m'a beaucoup appris sur l'autisme, nous avons émis l'idée que si l'autisme était associé à des réseaux neuronaux atypiques, ces réseaux pouvaient se caractériser par une hypoactivité ou une hyperactivité, selon les cas<sup>6</sup>. De fait, en 2019, une étude montre chez un groupe de personnes autistes à la fois une hypoconnectivité dans les régions sensorimotrices et une hyperconnectivité, principalement dans le cortex préfrontal et le cortex pariétal<sup>7</sup>. Les auteurs sont néanmoins très prudents et concluent leur article en soulignant que si ces résultats sont encourageants pour stratifier l'autisme, il existe très peu de liens entre ces différences de connectivité du cerveau et les scores cliniques, et que le chevauchement important avec les témoins limite leur utilisation en clinique.

L'idée de pouvoir diagnostiquer l'autisme avec des données d'IRM a motivé Roberto Toro et il a fait appel à Gaël Varoquaux, un neuroscientifique versé dans l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA). Gaël a mis en place un « challenge ». Il met à disposition des IRM de

personnes autistes et de témoins (une partie des données du consortium ABIDE) et demande à la communauté des professionnels de l'IA de trouver le meilleur algorithme pour différencier les personnes autistes des témoins. Les procédés sont ensuite transmis à Gaël et Roberto pour tester leur efficacité sur un autre jeu de données privées, avec d'autres personnes autistes et d'autres témoins. Gaël et Roberto font ainsi l'hypothèse qu'il y a de l'information pertinente dans les données d'IRM, mais qu'il ne faut pas obligatoirement connaître le cerveau pour utiliser ces dernières et trouver des différences entre les personnes autistes et les témoins !

Résultats<sup>8</sup> ? Les meilleurs algorithmes permettent de détecter 25 % des personnes autistes avec un taux d'erreur de 3 %. Si l'on desserre les critères de l'algorithme, on peut détecter 89 % des personnes autistes mais avec cette fois un taux de faux positifs de 50 %. Autre chose : Nicolas Traut, un informaticien et statisticien de notre groupe, montre que parmi l'ensemble des données d'imagerie disponibles, ce sont les données d'IRM fonctionnelles au repos qui sont les plus instructives et qui permettent de faire la différence entre les personnes autistes et les témoins. Il semble que ces données informatives qui différencient les personnes autistes des témoins proviennent de l'ensemble du cerveau et non d'une région particulière !

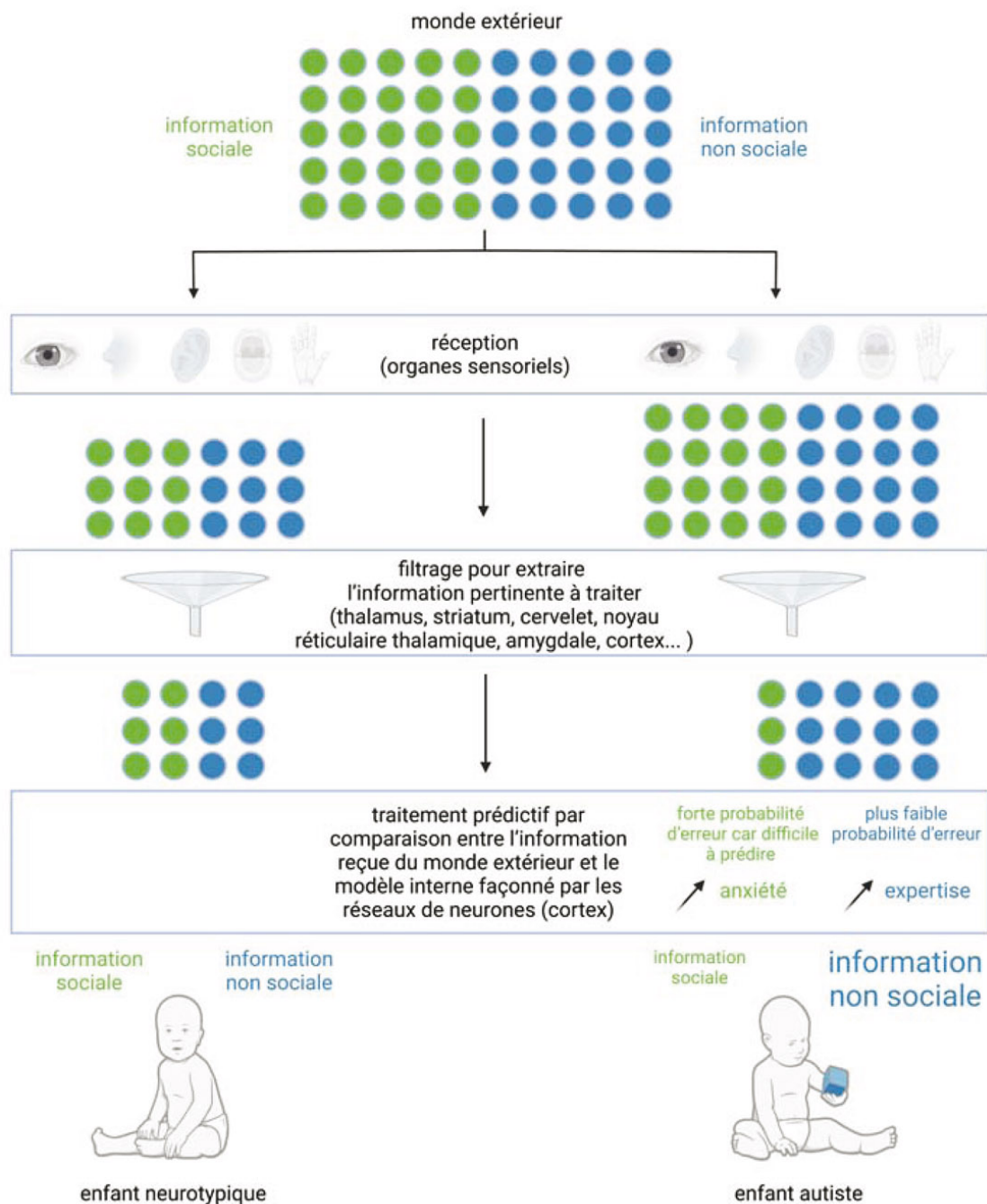
À l'échelle du cerveau, il existe donc des cas extrêmes de modification d'une seule région du cerveau, comme une diminution drastique du volume du cervelet (l'équivalent, en sévérité, de la mutation *SHANK3* dans le génome). Mais d'une manière générale, l'autisme se caractérise par des différences de connectivité neuronale très fines sur l'ensemble du cerveau ; tout comme, à l'échelle moléculaire, on a pu relever des scores polygéniques sur l'ensemble du génome. La recherche qui intègre à la fois la génétique et l'imagerie cérébrale avance à grands pas. Comme dans le cas de personnes autistes porteuses de variations génétiques dans le gène *PTEN* qui présentent une macrocéphalie, les données d'IRM permettront



peut-être dans le futur de détecter d'autres sous-groupes de personnes autistes ayant des profils de connectivité fonctionnelle particuliers. Clara Moreau, une chercheuse de notre équipe, a récemment montré que, en moyenne, les personnes porteuses de CNV associés à l'autisme ont effectivement des profils de connectivité différents. La prochaine étape est de comprendre la relation entre les variations génétiques, la connectivité fonctionnelle et la trajectoire développementale.

### *L'autisme à l'échelle du traitement de l'information*

En se basant sur ces nouveaux acquis, quelles hypothèses pouvons-nous émettre sur la façon dont les personnes autistes traitent les informations du monde extérieur ? Ces hypothèses permettraient éventuellement de mieux comprendre certains de leurs symptômes comme les particularités sensorielles, le retrait social et les stéréotypies, et l'anxiété importante qui caractérise un grand nombre d'entre eux ([figure 13](#)).



**Figure 13. Schéma regroupant les hypothèses sur le traitement de l'information sociale et non sociale des enfants neurotypiques et des enfants autistes.**

Notre cerveau reçoit une certaine quantité d'information du monde extérieur qui transite par nos organes sensoriels. Elle est ensuite filtrée par différentes régions du cerveau selon un

système de valeurs qui permet de conserver l'information la plus pertinente. Enfin, cette information est comparée aux modèles internes établis par les réseaux neuronaux afin de la traiter et d'y répondre.

Les différences chez les personnes autistes se situent probablement à plusieurs niveaux. Au niveau des organes sensoriels, la quantité d'information reçue pourrait être plus importante que chez les neurotypiques. Au niveau du filtrage, il est possible que la masse d'informations qui passe les filtres soit plus importante. Enfin, le système de valeur/récompense peut privilégier les informations non sociales au détriment des informations sociales. Comme les informations sociales sont plus complexes à prédire, ces erreurs de prédiction que connaît l'enfant autiste peuvent engendrer une forte anxiété qui va le pousser à privilégier des informations qui suivent des règles plus logiques et donc plus fiables.

## L'intégration d'un flux intense d'informations sensorielles

Les premières théories sur l'autisme ont principalement concerné « le cerveau social », que les psychologues évaluent en donnant à faire des tâches cognitives relativement complexes. Pour interpréter ces résultats, il faut auparavant s'assurer que l'information sensorielle, qu'elle soit sonore, visuelle, auditive... est bien perçue de la même manière chez les personnes autistes et les témoins. Tout comme il faut commencer par vérifier, quand on attend une réponse à une question, que votre interlocuteur n'est pas sourd. On a cependant dans un premier temps sous-estimé le fait que les personnes autistes, quel que soit leur niveau cognitif, perçoivent leur environnement différemment des témoins. Les différences que l'on observe entre les personnes autistes et les témoins ne sont pas uniquement dues à un traitement atypique de l'information par le cortex, mais aussi au fait que les personnes autistes perçoivent différemment leur environnement. Ce que l'on a vu précédemment au niveau moléculaire, neuronal et cérébral peut expliquer ces différences dans l'intégration des stimuli sensoriels. Deux mécanismes sont à l'œuvre.

Le premier est développemental. Certains gènes jouent un rôle important pour que les neurones soient disposés dans les différentes régions du cerveau. D'autres gènes font en sorte que les synapses rejoignent leurs neurones cibles. Au cours du développement précoce du cerveau, certains neurones inhibiteurs doivent migrer d'une région relativement lointaine pour bien se localiser dans un réseau neuronal adéquat. Certains axones font un très grand trajet pour rejoindre le bon neurone avec lequel ils doivent créer une synapse. Or nous savons que des variations génétiques peuvent conduire à ce que des neurones ou des synapses ne soient pas à leur place attendue. Ces neurones ou ces synapses, s'ils sont différemment localisés, désorganisent les réseaux neuronaux qui sont alors incapables de gérer les différences de courants excitateur et inhibiteur, par exemple, ce qui peut créer une décharge épileptique.

Prenons l'exemple des gènes contactines *CNTN5* et *CNTN6*, importants pour le traitement fréquentiel du son. Chez la souris comme chez l'humain, des neurones répondent aux différentes fréquences, aiguës ou graves, et ils sont bien positionnés en ligne dans une région du cortex appelée colliculus inférieur. Cette organisation des neurones selon leur réponse à différentes bandes de fréquence sonore est appelée la tonotopie. Or la souris mutée dans le gène *CNTN5* a bien des neurones qui répondent à des fréquences différentes mais ceux-ci ne sont pas alignés. Ils sont éparpillés dans le colliculus inférieur de manière totalement désorganisée. En 2017, Oriane Mercati, une généticienne de notre laboratoire, remarque avec Anna Maruani, une psychiatre du service de Richard Delorme, que les enfants autistes porteurs de ces mutations contactines souffrent souvent d'hyperacousies douloureuses. Leurs potentiels de réponses évoqués <sup>\*15</sup> par signaux auditifs mesurés par l'électroencéphalographie (EEG) montrent des différences subtiles, à tel point que certains d'entre eux ne peuvent être testés car les niveaux sonores élevés sont trop douloureux pour eux. On a donc des souris et des personnes autistes porteuses de ces mutations

contactines qui ne sont pas sourdes mais qui intègrent différemment l'information sonore qui les entoure. D'autres arguments vont dans le sens d'une différence développementale. Les souris mutées dans le gène *PTEN* présentent une macrocéphalie et les régions cérébrales qui présentent le plus de différence de volume avec les régions cérébrales des souris non mutées sont celles associées aux entrées sensorielles telles que le pont et le colliculus inférieur. Ce défaut de tonotopie des neurones répondant au son est aussi observé dans d'autres modèles génétiques comme chez la souris mutée pour le gène *FMRI* (du syndrome de l'X fragile), et aussi dans un « modèle environnemental » : le rat exposé au valproate pendant son développement fœtal <sup>\*16</sup>.

L'autre mécanisme en jeu concerne le fonctionnement des neurones. Nous avons vu comment les variations génétiques affectent les synapses, le remodelage de la chromatine et la synthèse des protéines et leur dégradation, entraînant donc des différences d'homéostasie synaptique et neuronale. Elles peuvent en particulier augmenter ou diminuer la sensibilité du neurone à décharger un potentiel d'action. Dans le cerveau d'une personne autiste, les neurones auraient un seuil de réponse atypique : ils pourraient nécessiter que les signaux extérieurs soient plus faibles, ou au contraire plus forts, pour décharger et transmettre un potentiel d'action à un autre neurone. Cela expliquerait une hypersensibilité (seuil de réponse plus bas pour que le neurone décharge), ou une hyposensibilité (seuil plus haut pour que le neurone décharge). Cela pourrait expliquer que pour un autiste, certaines sensations soient intolérables (bruit, couleur, texture...), et déclenchent chez lui un rejet immédiat.

Ces mécanismes développementaux et fonctionnels ne s'excluent pas mutuellement. Une altération dans l'homéostasie synaptique peut perturber le développement du cerveau et une différence de migration neuronale peut modifier l'homéostasie de neurones qui se retrouvent alors dans une région du cerveau où ils ne devraient pas être. Il arrive que les troubles de

l'intégration et du traitement sensoriel concernent tous les sens et dans certains cas aboutissent à un « mélange » de modalités sensorielles, comme dans le cas des personnes autistes et synesthètes.

Ainsi, que la cause de l'autisme soit génétique, ou environnementale (dans le cas d'un traitement au valproate pendant la grossesse, par exemple), on observe une convergence vers une intégration différente de l'information sensorielle chez les personnes autistes.

## Les troubles moteurs

Les personnes autistes connaissent aussi souvent des difficultés motrices. Celles-ci pointent vers plusieurs régions cérébrales dont le cervelet<sup>9</sup>, cette petite structure à l'arrière du cerveau ne représentant que 10 % du volume global du cerveau, mais contenant plus de la moitié des neurones ! Le cervelet, connu pour sa contribution au contrôle moteur, est aussi impliqué dans certaines fonctions cognitives comme le langage<sup>\*17</sup>. Beaucoup de gènes associés à l'autisme sont exprimés dans les neurones du cervelet. Leurs mutations affectent son développement et sa fonction. Par exemple, chez la souris, des mutations des gènes *MECP2*, *FMR1* ou *NLGN3* réduisent le volume du cervelet et affectent son activité. *MECP2* est impliqué dans le remodelage de la chromatine, *FMR1* dans la régulation de la synthèse des protéines et *NLGN3* dans la réponse à l'activité neuronale en induisant la formation des synapses. Les conséquences des variations génétiques de ces trois gènes convergent vers une anomalie du cervelet.

Certains chercheurs sont même allés plus loin en supprimant un gène uniquement dans certaines cellules du cervelet de plusieurs souris, laissant le reste de leur cerveau intact<sup>\*18</sup>. Peter Tsai dans l'équipe de Mustafa Sahin à la Harvard Medical School (États-Unis) a montré que chez la souris, la perte du gène *TSC1* uniquement dans certaines cellules du cervelet (les cellules de Purkinje) suffit à induire des comportements de type autistique,

à savoir : des interactions sociales atypiques, des comportements répétitifs et des vocalisations ultrasoniques anormales<sup>10</sup>. Ces souris n'ont cependant pas d'atteintes motrices, preuve que le cervelet n'a pas uniquement un rôle dans le contrôle moteur et la posture ! Le striatum, une autre structure du cerveau importante pour les capacités motrices, peut être atypique chez certaines personnes autistes.

En résumé, si les différences sensorimotrices présentes chez les personnes autistes ont été négligées voire totalement niées au profit d'hypothèses selon lesquelles l'autisme serait exclusivement dû à une différence dans le traitement de l'information à « plus haut niveau », elles sont maintenant reconnues et explorées ! Trouver les mécanismes et les moyens de mieux contrôler le rejet que suscitent ces différences sensorimotrices est essentiel pour améliorer le quotidien de nombreuses personnes autistes.

## Experts en objets et systèmes, apprentis en social

Sans en être conscient, nous recevons une quantité phénoménale d'informations du monde extérieur. Pour survivre dans cet environnement si dynamique et riche en informations, nous devons les filtrer et les hiérarchiser pour ne prêter attention qu'aux stimuli que nous jugeons les plus pertinents ou saillants. La première étape, l'étape de captation de l'information sensorielle est probablement différente de la population générale chez une partie des personnes autistes. À l'étape suivante, le filtrage est lui aussi souvent atypique. Chez les personnes neurotypiques, ce filtrage est souple. L'environnement est dynamique et ce qui est pertinent à un moment donné l'est peut-être moins plus tard. Le cerveau détecte d'abord ce qui est saillant dans une scène, puis lui accorde une certaine pertinence, une certaine valeur. Mais ce qui est saillant pour une personne

peut ne pas l'être pour une autre. Chez les personnes autistes notamment, l'importance des stimuli sociaux comme les traits du visage ou le regard peut être diminuée, ce qui restreint les compétences sociales. C'est exactement le contraire pour les enfants atteints du syndrome de Williams<sup>\*19</sup> qui vont, eux, se focaliser sur les stimuli sociaux. Plusieurs régions du cerveau et réseaux neuronaux vont avoir la charge de cette détection de l'information et de sa hiérarchisation en stimulus plus ou moins saillant.

### **Pour en savoir plus...**

#### **La saillance**

La saillance (du latin *saliens*, « qui saute ») est ce qui attire l'attention parmi plusieurs choix dans une scène à laquelle nous assistons (littéralement « ce qui saute aux yeux »). Notre cerveau possède plusieurs réseaux de neurones impliqués dans la saillance qui intègrent les entrées sensorielles pour guider l'attention vers les stimuli saillants sur le plan motivationnel et qui recrutent ensuite d'autres réseaux pour moduler le comportement. Dans ce réseau de la saillance, il existe une boucle qui fait intervenir le cortex, puis le striatum, puis le thalamus, puis de nouveau le cortex et ainsi de suite. Il existe plusieurs types de saillance, comme la saillance physique, la saillance de nouveauté ou de surprise, ou la saillance émotionnelle.

- **La détection des stimuli sociaux.** Certaines régions du cerveau, comme le sillon temporal supérieur, sont activées quand nous sommes face à des scènes sociales et que nous voyons ou entendons des personnes communiquer. Nous avons vu précédemment comment les personnes autistes rencontrent souvent des difficultés à lire les émotions dans les yeux d'autrui. Des résultats récents d'Emily Jones, à l'Université de Birkbeck à Londres, montrent que le cerveau de certaines personnes autistes ne répond pas aux visages de la même façon que celui des neurotypiques. En utilisant l'EEG, Emily a étudié un signal électrique cérébral bien connu, l'onde visuelle N170, appelée ainsi car environ 170 millisecondes après avoir vu



un visage, une région du cerveau présente une baisse de potentiel électrique. Cette baisse n'est pas détectée quand on regarde un objet, un avion par exemple, ou même un visage inversé. Emily Jones a répliqué les résultats d'études précédentes, mais avec un plus grand nombre de participants : la baisse de potentiel électrique est bien présente chez les personnes autistes quand elles regardent un visage, mais le signal est en moyenne plus tardif. Cela posé, le chevauchement entre les individus neurotypiques et les personnes autistes reste important et l'on ne peut pas établir un diagnostic d'autisme sur la seule mesure de la N170.

### **Pour en savoir plus...**

#### **Une onde cérébrale pour les visages**

L'onde N170 a été découverte pour la première fois en 1996 par Shlomo Bentin et ses collègues de l'Université hébraïque d'Israël. Dans leur étude, les sujets ont regardé des images de visages humains et d'autres objets. Les images de visages et de parties de visages (comme les yeux) ont suscité une onde cérébrale appelée N170 car elle apparaît très distinctivement 170 ms après avoir vu le visage. Cette onde N170 est plus intense pour les visages que pour les autres stimuli, y compris les visages d'animaux, les autres parties du corps humain et les voitures. Cette réponse était maximale au niveau des électrodes situées proche des régions occipito-temporales dans l'hémisphère droit du cerveau<sup>11</sup>.

En revanche, ce délai dans la réponse aux visages est utile pour comprendre les bases neuronales de l'autisme et pour détecter un sous-groupe de personnes autistes rencontrant des difficultés dans ce domaine. Dans le cadre du projet européen Autism Innovative Studies-2-Trials (AIMS-2-Trials), nous avons effectué le profil génétique de tous les participants de l'étude d'Emily. Nous avons montré que ce délai d'activation est positivement corrélé aux scores polygéniques pour l'autisme, suggérant qu'il est en partie lié à une cause génétique et qu'une partie des variations génétiques associées à cette reconnaissance des visages

contribue aussi à l'autisme<sup>\*20</sup>. Mieux comprendre cette détection des stimuli sociaux est crucial pour aider les personnes autistes. Il reste très compliqué de faire la part entre la difficulté innée de la reconnaissance des stimuli sociaux et la faible valeur accordée par les personnes autistes à ces stimuli. Ont-ils des difficultés à reconnaître les émotions ou sont-ils peu motivés à comprendre les émotions des autres, ou les deux ?

• **La motivation et la récompense sociale.** Mais si, dès la naissance, cette réponse aux visages est différente, cette disparité peut-elle enclencher une cascade d'événements et de comportements qui éloigne l'enfant de l'environnement social et le rapproche de signaux plus pertinents pour lui que sont les objets ? Nous n'avons pas de réponse à cette question, mais il est certain que notre cerveau possède ce que l'on appelle un réseau de la « récompense sociale ». Ce réseau est conservé au cours de l'évolution car il y a un avantage sélectif à être en groupe ou à aller vers l'autre pour plusieurs raisons dont une essentielle, la nécessité de se reproduire. Serait-il moins fonctionnel chez les personnes autistes ?

Les régions du cerveau impliquées dans ce système de la récompense sociale (*social reward system* en anglais) sont assez bien connues. Elles comprennent le thalamus, le noyau réticulaire thalamique (NRT), le striatum (en particulier le noyau accumbens), l'aire tegmentale ventrale (VTA), l'amygdale et certaines régions du cortex (voir encadré ci-après). Plusieurs gènes associés à l'autisme sont fortement exprimés dans ces régions cérébrales et certaines variations génétiques modulent probablement cette récompense sociale. Au cours de son développement par exemple, le NRT exprime très spécifiquement *PTCHD1*, un gène associé à l'autisme. Mais parmi ces régions du réseau de récompense sociale, le striatum semble être la structure qui exprime le plus grand nombre de gènes associés à l'autisme. L'implication de cette région du cerveau dans l'autisme n'est pas récente. Pour la première fois en 1978, António Damasio et Ralph Maurer rapportent des perturbations comportementales présentes chez des

personnes autistes qui leur rappellent celles observées chez les personnes et les animaux de laboratoire dont le striatum est endommagé <sup>\*21</sup>. Ils suggèrent donc que certains symptômes de ces personnes puissent avoir leur origine dans le striatum. Depuis ces observations pionnières, des études d'imagerie cérébrale chez les personnes autistes ont rapporté des différences d'anatomie du striatum et de sa connectivité avec d'autres régions du cerveau comme avec le thalamus ou le cortex. Dans certains cas, les anomalies de connectivité (hyper- ou hypoconnectivité) entre le cortex et le striatum se sont avérées corrélées à l'intensité des symptômes autistiques <sup>12</sup>.

Plusieurs gènes associés à l'autisme et plutôt exprimés dans le striatum effectuent des fonctions moléculaires distinctes comme le remodelage de la chromatine (*ASH1L*, *FOXG1*, *FOXP1* et *MEIS2*) ou des fonctions synaptiques (*IQSEC2*, *KCNQ3* et *SHANK3*). Les souris porteuses d'une mutation dans le gène *SHANK3* se toilettent de manière obsessionnelle et présentent des difficultés sociales, surtout quand elles sont soumises à un stress. Chez ces souris, le striatum est hypertrophié et faiblement connecté au cortex cérébral. Notre équipe a montré récemment que ces souris présentaient un changement majeur dans le profil de transcription des gènes du striatum, alors que les autres structures (cortex, cervelet et hippocampe) ne présentaient quasiment pas de différences <sup>\*22</sup>. Un autre gène associé à l'autisme *FOXP1* est fortement exprimé dans le striatum. Il est impliqué dans le remodelage de la chromatine et son rôle est donc d'activer et désactiver l'expression d'autres gènes. Les souris auxquelles il manque une copie de ce gène émettent moins d'appels ultrasoniques que d'habitude après avoir été séparées de leur mère. Certains de leurs neurones dans le striatum vont se dépolariser plus facilement. Ce gène en rappelle un autre bien connu, le gène du langage *FOXP2*. Simon Fisher travaille au Centre Max-Planck de Nijmegen aux Pays-Bas sur ce gène et sur son rôle dans le développement du langage chez l'humain. *FOXP2* est lui aussi fortement exprimé dans le striatum, une structure qui joue visiblement un rôle

important dans notre capacité à communiquer ! Nous verrons plus tard dans le livre comment cette connaissance sur ces gènes va permettre de développer des essais cliniques ciblés.

### **Pour en savoir plus...**

#### **Zoom sur les filtres de l'information sensorielle dans le cerveau**

*Le thalamus* (du grec θάλαμος, « chambre à coucher »), situé entre le tronc cérébral et le cortex, est composé de neurones glutamatergiques et GABAergiques. Il a une fonction de relais et d'intégration des signaux provenant des cellules sensorielles vers les neurones qui vont traiter l'information dans le cortex et réguler les activités motrices. Il régule aussi la conscience, la vigilance et le sommeil.

*Le noyau réticulaire thalamique* (NRT) est situé entre le cortex et le thalamus. Il est constitué de neurones GABAergiques, chacun associé à une modalité sensorielle précise, qui projettent leurs axones vers le thalamus (par exemple les neurones auditifs du NRT se connectent aux neurones auditifs du thalamus). Il joue un rôle important pour inhiber les neurones qui pourraient répondre à la présence de distracteurs dans l'environnement lors du filtrage de l'information.

*L'aire tegmentale ventrale* (ATV) est un groupe de neurones (majoritairement dopaminergiques et GABAergiques) qui joue un rôle important dans l'association d'une information à une récompense positive (saillance motivationnelle, apprentissage associatif et émotions à valeur positive). Les neurones de l'ATV se projettent dans de nombreuses zones du cerveau, du cortex préfrontal au tronc cérébral caudal, en passant par plusieurs régions intermédiaires comme le striatum.

Comme le noyau réticulaire thalamique, *le striatum* est également situé entre le cortex et le thalamus. Il est aussi constitué quasiment exclusivement de neurones GABAergiques qui reçoivent entre autres des projections glutamatergiques du cortex et des projections dopaminergiques du thalamus et de l'ATV. Il est essentiel pour la planification de la motricité et de l'action, la prise de décision, la motivation, le renforcement et la perception de la récompense.

*L'amygdale* est aussi importante dans le filtrage de l'information notamment dans le traitement de la mémoire, la prise de décision et les réponses émotionnelles (y compris la peur, l'anxiété et l'agressivité).

## *L'autisme, une grande anxiété face à un monde non prédictible*

Les capacités à reconnaître les stimuli sociaux et à être motivé par ceux-ci peuvent donc être réduites chez les personnes autistes. Avant de conclure cette partie dédiée au cerveau des personnes autistes, rappelons comment un cerveau traite les informations qui lui parviennent. L'un des cadres théoriques pour décrire ce traitement est le « cerveau prédictif », appelé aussi « cerveau bayésien », une théorie qui fait appel à des notions statistiques complexes. Selon cette théorie, le cerveau serait essentiellement une « machine à prédire ». Les réseaux de neurones impliqués dans la perception et l'action essaieraient constamment de faire correspondre ce que nous percevons du monde qui nous entoure par nos sens, aux attentes ou aux prévisions de nos représentations internes. Comme l'écrivait il y a un demi-siècle le psychiatre et cybernéticien britannique William Ross Ashby, « la fonction du cerveau se résumerait à corriger les erreurs<sup>13</sup> ». Prenons quelques exemples.

Si vous utilisez régulièrement des escaliers roulants, vous avez parfois eu une sensation étrange quand celui-ci ne fonctionne pas ! Votre corps avait en effet anticipé que vous alliez mettre les pieds sur un système en mouvement mais, le tapis restant immobile, vous devez alors très rapidement vous adapter à cette situation inattendue afin de ne pas trébucher. Votre cerveau avait prévu que le tapis roulerait et a donc adapté le contrôle de votre marche pour accompagner ce mouvement. Mais, si cette prédiction s'avère différente de la réalité (en l'occurrence, le tapis roulant ne fonctionne pas), vous devez de nouveau très rapidement adapter vos gestes en conséquence. Votre cerveau va donc « calculer » la différence, ce delta entre ce qui était prédit et la réalité. Si ce delta est trop important, il va tenter de trouver la meilleure adaptation et, dans cet exemple, d'adapter votre marche pour vous empêcher de tomber !

## **Pour en savoir plus...**

### **Illusions cérébrales**

Un autre exemple bien connu où l'on construit sciemment des « sensations trompeuses » est le monde des « illusions d'optique ». La plupart d'entre elles fonctionnent effectivement sur cette différence entre le modèle interne prédit par le cerveau et la réalité. En effet, le nombre et le type des stimuli visuels que l'on peut recevoir sont très nombreux mais certains sont plus probables que d'autres ! Le système visuel du cerveau utilise donc ces régularités des signaux visuels pour prédire au mieux ce que nous allons voir. Le cerveau va inférer de ce que nous voyons la scène la plus probable afin que l'on puisse l'interpréter et agir en conséquence. Cependant, en incorporant certains « jugements a priori », le traitement visuel peut parfois générer des perceptions qui ne correspondent pas aux véritables entrées sensorielles. C'est exactement ce qui se passe lors d'une illusion d'optique ! Parmi les a priori, on infère plus souvent que les objets se déplacent lentement que rapidement, que les ombres modifient la couleur des objets... Ce type d'illusions a été remarqué il y a très longtemps par Aristote lui-même.

Revenons à l'autisme. Un ami autiste qui faisait sa thèse à l'Institut Pasteur me racontait qu'il avait parlé très tard : « J'avais peur de faire des erreurs », m'explique-t-il. La raison invoquée pour expliquer son retard de langage m'avait surpris mais j'ai eu depuis plusieurs échanges avec d'autres personnes autistes qui témoignaient aussi d'une anxiété à se tromper. Parmi les caractéristiques de l'autisme, on retrouve l'importance accordée aux habitudes et l'anxiété qu'engendrent les changements imprévus. La personne autiste semble mise en difficulté si les informations reçues du monde extérieur ne sont pas raccord avec son modèle interne et ainsi ce delta qu'il peut y avoir entre ce qui existe et ce qui était prévu est source d'une grande anxiété.

Si le cerveau est effectivement un « correcteur d'erreurs », deux questions se posent. D'abord, en admettant qu'il existe un modèle interne et attendu, comment s'est-il mis en place dans le cerveau de l'individu ? Et

quelle sera la réponse comportementale de l'individu si ses signaux perceptifs sont trop différents du modèle prédit par son cerveau ?

Il est probable que le cerveau de l'enfant établisse très tôt, de manière plus ou moins innée, des schémas mentaux et des modèles possibles du monde extérieur. Il va donc petit à petit, à partir d'un ensemble de situations a priori, corriger la probabilité qu'un événement survienne. L'enfant compare ces situations théoriques a priori avec les événements de la vie réelle. Cette confrontation entre ce que son cerveau lui prédit et ce que l'enfant vit en vrai lui permet d'accorder une vraisemblance à chaque situation prédite par le schéma. Il va aussi avoir un certain niveau d'agentivité, c'est-à-dire petit à petit agir sur le monde pour ajuster son modèle interne. Par exemple, si un enfant lâche un objet, il y a plusieurs possibilités : l'objet va flotter dans l'air, il va s'envoler ou il va tomber. Au départ, toutes ces situations pourraient avoir la même probabilité mais son expérience va montrer que l'objet qui tombe quand on le lâche est la situation la plus probable. Les circuits neuronaux qui ont prédit cette situation vont être consolidés et favorisés par rapport aux autres réseaux neuronaux codant pour les autres situations.

Les personnes autistes sont-elles atypiques dans leurs capacités à prédire des situations ? Ces capacités sont-elles plus grandes ou moins grandes ? Certaines personnes autistes semblent capables de détecter de très fines différences entre ce qui est prédit par le schéma interne et la réalité – par exemple, quand un livre a été déplacé dans une bibliothèque dont ils connaissaient l'organisation initiale. Plusieurs expériences ont été menées pour analyser cette capacité particulière, telles que l'expérience de la « négativité de discordance » (*missmatch negativity* en anglais). Le cerveau est capable consciemment et inconsciemment de détecter un changement dans un motif régulier<sup>\*23</sup>. Par exemple, vous entendez une séquence de sons identiques à un rythme bien précis et régulier avec bip, bip, bip, bip et soudain arrive un boop au milieu, puis les bips reviennent. Le cerveau

détecte les écarts entre le bip et le boop (le *missmatch* en anglais). Des réseaux neuronaux activés à la survenue du son boop dans une série de bips sont détectables par EEG. On peut donc enregistrer un potentiel d'action négatif à 150-250 ms après l'apparition du stimulus déviant (le boop). Plusieurs études ont analysé cette *missmatch negativity* chez les personnes autistes. Une méta-analyse indiquerait une différence entre les personnes autistes et les témoins, mais les résultats sont loin d'être utiles pour faire deux groupes bien séparés, personnes autistes et témoins<sup>14</sup>. Comme pour l'onde N170 et la reconnaissance des visages, ces études permettent cependant d'identifier un sous-groupe de personnes autistes présentant des valeurs extrêmes pour ce test.

Si la précision de détection du delta entre le modèle interne et la réalité peut varier selon les individus, chacun peut aussi ressentir des émotions différentes quand ce qu'il perçoit de la réalité ne colle pas exactement à ce qui était prédit par le modèle interne. Les uns accueilleront positivement ce « nouveau monde » non prévu qui se présente, d'autres au contraire vont le vivre mal. La difficulté à vivre dans un monde non prédictible a été parfaitement décrite dans un texte magnifique intitulé « L'imperméable jaune » de Matthew Belmonte. Je lui laisse la parole : « Mon travail de scientifique m'a appris comment les gens construisent des théories pour avoir le sentiment de contrôler leur environnement. Ils se comportent ensuite de manière à renforcer ces théories. Les personnes autistes partagent ce désir "normal" de contrôler leur environnement. Ce qui diffère pour elles, c'est l'intensité avec laquelle cet environnement les déborde. Des connexions neuronales atypiques dans le cerveau des personnes autistes peuvent conduire à une perception anormale, augmentant l'importance des événements individuels mais affaiblissant la capacité à relier ces morceaux de vie en des représentations plus intégrées et abstraites. Les comportements rigides et répétitifs des personnes autistes commencent à avoir un sens lorsque nous les considérons comme la réaction normale d'un



être humain à un environnement sensoriel très anormal, plutôt que comme des symptômes d'une maladie. Les symptômes autistiques sont ce qu'une personne fait pour forcer un monde chaotique à suivre un scénario prévisible. Nous essayons tous d'imposer un ordre narratif à ce qui peut sembler un monde fondamentalement chaotique. La différence dans l'autisme est qu'il y a plus de chaos à contrôler. À cet égard, l'étude de l'autisme peut nous en apprendre beaucoup sur l'humanité en général et sur la façon dont la détresse psychologique peut être expliquée comme une réaction rationnelle, bien qu'extrême, à un monde qui ne tourne pas rond<sup>15</sup>. »

Cette vision extraordinaire de Matthew Belmonte réussit à nous faire percevoir l'autisme de l'intérieur et nous rappelle aussi que ce qui est perçu comme « étrange », « mal adapté » et « malade » par les neurotypiques n'est peut-être qu'une réponse « normale » à un monde trop intense. Voyons maintenant comment ces nouvelles connaissances sur l'autisme peuvent permettre d'améliorer l'accompagnement et l'inclusion des personnes autistes dans notre société qui, pour le coup, est souvent rigide et manque fréquemment d'empathie.

## PARTIE III

# Accompagner les personnes autistes

*« I'm unique, just like everyone else<sup>\*1</sup>. »*

La contribution génétique est importante dans l'autisme, ce fait est acquis. Mais les variations génétiques s'expriment de façon variable d'une personne à l'autre. La recherche cerne toujours mieux cette machinerie biologique complexe et même si elle ne propose pas de remède, elle permet de mieux ajuster les accompagnements proposés aux personnes autistes. On peut intervenir pour améliorer la qualité de vie de ceux qui sont en difficulté et leur faire profiter d'expériences pratiques fructueuses. Certes, les aspirations et besoins sont si divers d'une personne à l'autre qu'on ne peut envisager une réponse standard. Différentes approches comportementales sont proposées aux personnes sévèrement atteintes, souffrant d'une déficience intellectuelle, d'une absence de langage et/ou d'épilepsie. Plus largement, ces particularités interrogent sur la place que notre société accorde à la diversité. Serait-elle plus inclusive et plus positive, elle permettrait d'améliorer fortement la vie des personnes autistes et celle de leurs proches.

## CHAPITRE 10

# Accompagner les personnes autistes : la nécessité d'approches validées par des preuves scientifiques

« La science est la gestion du doute. »

Jean-François DELFRAISSY.

Exploitant le désarroi des parents face à leur enfant dont le comportement s'écarte progressivement de la norme, quand le diagnostic d'autisme est finalement posé, des charlatans proposent des solutions miracles.

### *Des approches sans preuves scientifiques et parfois dangereuses*

Lors d'une conférence au Maroc sur l'autisme à laquelle j'ai participé, un intervenant présentait différents remèdes pour soigner l'autisme, une

sorte de best of des traitements les plus fumeux. Il y était question de régime à base de traitement par des produits chimiques appelés chélateurs pour « purifier le corps », d'oxygénothérapie hyperbare (OHB) permettant aux patients de recevoir plus d'oxygène et de lait de chameau pour les détoxifier des effets du lait de vache !!!... Le monde étant toujours moins attendu qu'on ne le croit, c'est une femme en burqa qui s'est levée pour intervenir : « Je travaille depuis quinze ans avec les personnes autistes. Où sont les preuves scientifiques de vos traitements ? » Le promoteur de ces méthodes s'est retrouvé sans voix.

Arrêtons-nous sur l'oxygénothérapie hyperbare ! La cure décrite par cet intervenant consiste en une série de 40 séances d'une heure, étalées sur un mois, six jours sur sept, durant lesquelles la personne autiste est placée dans un caisson de décompression dans lequel la pression de l'air est supérieure à la normale. Cette oxygénation forcée est censée améliorer chez les enfants autistes le contact visuel avec leur entourage, stimule le développement de la parole, améliore la communication, réduit le stress, améliore l'appétit et la digestion. Mais cette offre ne s'appuie sur aucune preuve scientifique.

Des traitements à base de compléments alimentaires ont également soulevé de faux espoirs. L'EDTA ou calcium disodique<sup>\*1</sup> est un additif alimentaire courant, le E385, et un composant de l'industrie cosmétique. Cet agent de conservation a un pouvoir « chélatant » : il capte les ions métalliques et forme avec eux des complexes métalliques très stables. En se liant aux métaux, il les empêche de participer à des réactions chimiques qui pourraient causer une décoloration, une perte de saveur ou une dégradation par les bactéries. Il est aussi utilisé en médecine comme anticoagulant, pour lutter contre les surcharges des tissus en fer et contre les intoxications aux métaux lourds. Cet EDTA a été proposé comme traitement pour l'autisme car il permettrait de « purifier le corps » en captant les molécules de mercure considérées comme une cause possible d'autisme. Son manque d'efficacité a été prouvé, la Food and Drug Administration a fait une mise

en garde et un enfant autiste est mort par surdose en 2005<sup>1</sup>, mais rien n'y a fait ! Aux États-Unis, 7 à 8 % des parents utilisent encore ce traitement en 2022<sup>2</sup>.

Évoquons brièvement les régimes alimentaires. Cherchant tous les moyens d'améliorer l'état de leur enfant, des parents croient bien faire en le privant de sucres raffinés, de produits laitiers, de gluten, de maïs, d'additifs artificiels... Là encore, aucune étude sérieuse n'a montré des effets bénéfiques de ces restrictions. En revanche, l'Association des pédiatres américains alerte sur les carences entraînées par ces régimes, sans parler d'éventuels dérèglements intestinaux.

Fin 2019, cependant, une méta-analyse rigoureuse portant sur l'efficacité des compléments alimentaires sur le comportement des enfants autistes a été publiée : elle faisait la synthèse de 27 essais cliniques incluant 1 028 personnes<sup>3</sup>. Conclusion ? Les auteurs indiquent que, vu l'hétérogénéité de l'autisme et plusieurs défauts méthodologiques trouvés dans certains essais cliniques (les groupes placebo étaient parfois trop réduits ; la plupart des essais n'avaient pas pris en compte les déficits nutritionnels de départ ni les éventuels traitements médicamenteux...), il est difficile de tirer une recommandation générale en matière de compléments alimentaires. Toutefois, les acides gras oméga-3 et les folates<sup>\*2</sup> semblent réduire un peu l'anxiété et l'impulsivité associées à l'autisme. Ils amélioreraient aussi légèrement les symptômes caractéristiques tels que le retrait social, les stéréotypies et les comportements répétitifs. « Nous insistons sur le besoin d'essais cliniques mieux conçus pour tester dans cette population la prise de suppléments alimentaires », conclut prudemment le psychiatre clinicien David Fraguas, auteur de cette publication.

En France, l'autisme a longtemps été pris en charge par les psychanalystes. Ceux-ci s'inscrivaient dans la droite ligne des théories de Bruno Bettelheim sur le rôle toxique des mères « frigidaire » (un terme

utilisé initialement par Leo Kanner). Ces femmes incapables de nouer une relation avec leur bébé étaient supposées causer chez lui un repli inconscient créant une barrière avec son environnement, qui est la marque du trouble autistique.

Le film *Le Mur, la psychanalyse à l'épreuve de l'autisme* de la documentariste Sophie Robert, tourné en 2011, a marqué un tournant<sup>4</sup>. À l'époque, il fait scandale. On y entend une série de psychanalystes de haut vol dont certains sont médecins psychiatres et responsables de services hospitaliers, qui expliquent l'autisme à la lumière des écrits de Freud en affirmant tout et son contraire. L'absence de langage, par exemple, s'expliquerait à la fois parce que l'enfant fusionnel avec sa mère n'a pas besoin de communiquer avec elle ou, à l'inverse, parce que la mère trop distante ne suscite aucun échange avec son enfant. « L'autisme, c'est soit la fusion, soit l'abandon complet et le vide », résume une interviewée. « L'approche psychanalytique fondée sur le langage, avec des enfants qui n'ont pas accès à la parole, n'a pas grand sens », reconnaît quand même un autre dans un éclair de lucidité.

De nouveaux modes d'accompagnement visent à faire acquérir aux enfants des comportements adaptatifs pour faciliter leur inclusion à l'école et, plus généralement, dans la société. Ces approches dites comportementales et développementales ne ciblent pas les causes de l'autisme, mais ses manifestations.

## *Les approches comportementales adossées aux évaluations scientifiques*

Les progrès de la génétique et des neurosciences pour comprendre l'autisme ont progressivement sapé la prédominance de la psychanalyse

dans ce domaine. En mars 2012, la Haute Autorité de santé (HAS), une institution publique française indépendante à caractère scientifique, créée en 2004 pour améliorer la qualité du système de santé, a même explicitement écrit : « L'absence de données sur leur efficacité et la divergence des avis exprimés ne permettent pas de conclure à la pertinence des interventions fondées sur les approches psychanalytiques et la psychothérapie institutionnelle<sup>5</sup> » ([ici](#)). La même HAS recommande les méthodes comportementales et développementales : « Leur efficacité sur le quotient intellectuel, les compétences de communication et le langage a été démontrée à moyen terme comparativement aux pratiques éclectiques » ([ici](#)).

Pour évaluer l'efficacité d'une nouvelle approche thérapeutique, on compare un groupe de personnes qui en bénéficie avec un groupe dit « placebo » qui reçoit les thérapies classiques. On regarde ensuite si les personnes autistes ayant reçu ce nouveau traitement se sont améliorées ou non, c'est-à-dire si elles ont progressé dans leur autonomie au quotidien, telle qu'elle est mesurée par exemple par l'échelle de Vineland. Le constat est malheureusement assez navrant. « De manière générale, en 2023, les niveaux de preuves statistiques que l'on accepte pour déclarer qu'un accompagnement est fondé scientifiquement sont extrêmement bas », rappelle Kristen Bottema-Beutel, professeure associée d'éducation spécialisée au Boston College (Massachusetts, États-Unis). Elle met ainsi en garde les parents en expliquant qu'il est peu probable que ces pratiques produisent réellement les changements que nous prétendons qu'elles produisent.

Il n'empêche, des améliorations sont notables ! Nous verrons plus loin des thérapies prometteuses, même si des études statistiques avec de grands nombres de personnes doivent être menées dans le futur pour corroborer les premiers résultats encourageants. Comme l'explique Elizabeth Berry-Kravis, professeure de pédiatrie à l'Université Rush de Chicago : « Dans les

études récentes, les groupes témoins placebo bénéficient maintenant de thérapies beaucoup plus appropriées et pour qu'un traitement soit considéré comme statistiquement efficace, il faut qu'il supplante les approches conventionnelles qui sont maintenant de meilleure qualité. C'est un signe que les thérapies se sont améliorées avec le temps. »

Dans son rapport, la HAS décrivait quelques approches comportementales. L'ABA, pour *Applied Behavioral Analysis* en anglais, que l'on traduit par « analyse appliquée au comportement », est née aux États-Unis dans les années 1970. Cette approche repose sur les sciences du comportement et est essentiellement pratique. L'intervenant analyse la tâche que l'enfant doit accomplir, et l'incite à atteindre cet objectif en le récompensant d'abord régulièrement, puis de moins en moins, à mesure que le comportement cible s'installe.

Les séances sont individualisées. L'adulte ajuste ses exigences en fonction de l'attention de l'enfant et de sa vitesse d'apprentissage ; il renforce ses comportements adaptés et décourage ceux qui sont inadaptés (cris, colères, gestes violents...). Il utilise pour cela de petites récompenses, des « renforçateurs », comme des bonbons, pour que l'enfant associe l'action au plaisir, et qu'il soit motivé à la répéter. Des habitudes se construisent ainsi. Progressivement, l'intervenant récompense moins, puis plus du tout, en s'assurant que les acquis demeurent.

Ces actions ciblées vont permettre à l'enfant d'acquérir des apprentissages sur le plan socio-adaptatif, mais aussi de l'autonomie afin de faciliter son inclusion dans la société au sens large. L'enfant va associer un mot à une image cartonnée. Il va enchaîner les actions nécessaires pour enfiler un short, qu'il faut décomposer pour lui : tenir le short à l'endroit devant soi, enfiler une jambe, enfiler l'autre jambe, remonter le short le long des jambes... Ce découpage en microtâches doit permettre à l'enfant d'acquérir progressivement des gestes complexes et d'accéder à l'autonomie<sup>6</sup>.



Ce travail intensif représente 20 à 30 heures par semaine, et demande des années d'implication de la part des adultes – les éducateurs, les psychologues... et les parents. Cette approche serait d'autant plus efficace qu'elle démarrerait tôt, dès l'âge de 2 ans, même si elle peut aussi être bénéfique à certains adultes autistes, notamment ceux avec une déficience intellectuelle associée. Elle passe par la construction d'un lien, si ténu soit-il au départ, avec l'enfant. Ce pont jeté entre l'adulte et l'enfant constitue l'indispensable condition des échanges. Rappelons que ce modèle d'intervention nécessite une formation et s'inscrit dans un cadre éthique pour éviter toute dérive vers des formes de conditionnement arbitraires. Bien appliqué, il doit au contraire permettre de favoriser les trajectoires de vie des personnes autistes.

Une autre approche, TEACCH, a été élaborée dans les années 1970 par le psychologue Eric Schopler à l'Université de Caroline du Nord (États-Unis). Après avoir été un élève de Bruno Bettelheim, Eric Schopler a pris ses distances d'avec la psychanalyse et reconnu l'origine organique du trouble autistique. TEACCH, pour *Treatment and Education of Autistic and Related Communication handicapped CHildren* (en français « traitement et scolarisation des enfants autistes ou présentant des troubles de la communication »), se cale sur les particularités de l'enfant autiste, submergé par les informations sensorielles que son cerveau n'a pas la capacité de traiter, c'est-à-dire de comprendre et d'organiser. Cet afflux de signaux est source de stress pour lui. L'approche TEACCH propose à l'enfant autiste un enseignement structuré dans des classes spécialement aménagées, où il trouve des espaces dédiés aux différentes activités, des pictogrammes pour se repérer dans le temps, des schémas d'enchaînement des tâches (par exemple les différentes étapes pour se laver les mains...). Cet enseignement adapté se fonde sur des routines qui rassurent et cadrent l'enfant.

Les tout-petits ont leur accompagnement dédié : le programme de Denver, aussi appelé ESDM, pour Early Start Denver Model, destiné aux 12-48 mois et mis en œuvre en 2010<sup>7</sup>. Lui aussi a été conçu aux États-Unis par les psychologues Sally Rogers et Geraldine Dawson. Il décline les principes de la méthode ABA pour ce très jeune public. Le ou la thérapeute propose des jeux avec des objets, des imitations, afin d'éveiller la curiosité de l'enfant et le faire sortir de son isolement. Ces échanges ont lieu au moins 20 heures par semaine. Regarder, sourire, imiter... le petit enfant autiste ne sait pas faire. Il faut l'aider à construire ces apprentissages qui se font d'habitude spontanément. L'objectif est de développer « toutes les compétences sociales requises pour que l'enfant puisse bénéficier d'une inclusion dans le milieu ordinaire : la communication verbale et non verbale, la collaboration avec l'autre, la capacité à jouer son rôle... », résume Bernadette Rogé, professeure de psychologie à l'université de Toulouse-Jean-Jaurès, fondatrice en 2016 du Sessad (Service d'éducation spéciale et de soins à domicile) SMILE du CeRESA de Toulouse (Centre régional d'éducation et de services pour l'autisme en Midi-Pyrénées), une structure éducative où cette méthode de Denver est appliquée<sup>\*3</sup>. En 2022, SMILE accueille une quinzaine d'enfants autistes. De rigoureuses évaluations sont faites tous les trois mois pour mesurer leurs progrès et fixer de nouveaux objectifs. Comme avec le programme ABA, ces objectifs sont découpés en menues étapes. Les enfants développent la motricité fine (placer des anneaux sur leur socle pour les empiler, recueillir avec une pelle, ratisser, verser du sable, de l'eau...) et la motricité globale (donner des coups de pelle dans un ballon, se protéger lorsqu'on perd l'équilibre...). Ces apprentissages sont tous identifiés, listés, observés, notés. Et, là aussi, les comportements positifs sont renforcés par l'adulte.

Ces approches ont une certaine efficacité, sinon une efficacité certaine. Elles exigent des efforts considérables de la part des aidants, elles sont coûteuses et elles ne sont pas remboursées par la Sécurité sociale, sauf

quand elles sont proposées dans des structures institutionnelles. Enfin, reconnaissons-le, elles sont parfois desservies par des intervenants mal formés. Faut-il le rappeler ? Ces apprentissages ne sont utiles à la personne autiste qu'à partir du moment où ils se fondent sur un véritable échange avec elle. Ils ne peuvent pas se réduire à une répétition mécanique de gestes récompensés hâtivement par la distribution d'un bonbon ou d'un quelconque petit cadeau.

Après cette première génération d'approches comportementales qui ont obtenu des résultats plus tangibles, mais pour lesquelles nous manquons d'évaluations rigoureuses, des programmes impliquant davantage les parents ont commencé à s'imposer comme le JASPER ou le PACT.

La méthode JASPER (*Joint Attention, Symbolic Play, Engagement, and Regulation*) a été développée en 2006 par Connie Kasari, Stephanny Freeman et Tanya Paparella à l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA). Cette approche se concentre sur l'attention conjointe et le jeu symbolique, très souvent déficitaires chez les personnes autistes, mais dont les accompagnements précédents ne se préoccupaient pas réellement. Cette méthode JASPER est beaucoup moins lourde que les méthodes ABA ou ESDM car les interventions ne durent qu'une demi-heure par jour pendant 5 à 6 semaines. JASPER a été testé par des essais randomisés et montre une certaine efficacité. En 2021, une méta-analyse<sup>8</sup> de 19 études montre que les enfants ayant bénéficié d'une intervention JASPER avaient fait des progrès significatifs dans leur attention conjointe, leurs aptitudes à jouer et leurs compétences linguistiques, par rapport aux enfants n'en ayant pas bénéficié. Les parents et les éducateurs étaient pour la plupart capables d'utiliser les techniques JASPER, contrairement à l'ABA qui nécessite une formation plus lourde. Les auteurs de l'étude indiquent que l'intervention JASPER est prometteuse mais que des recherches sont nécessaires pour déterminer si elle pourrait améliorer encore d'autres aptitudes encore chez les enfants autistes.

## **Pour en savoir plus...**

### **L'attention conjointe**

L'attention conjointe implique la coordination sociale de sa propre attention avec celle d'une autre personne. Elle permet d'adopter une référence commune et de partager des informations. L'attention conjointe est obtenue lorsqu'un individu attire l'attention d'un autre sur un objet en le regardant, en le pointant du doigt ou en recourant à d'autres indications verbales ou non verbales. Ces comportements commencent à émerger dans les six premiers mois de la vie. Leur développement se manifeste par deux types de comportements. Le premier, appelé le « suivi du regard », est la capacité des nourrissons à suivre la direction de l'attention d'autres personnes. L'autre est la capacité du nourrisson à chercher spontanément à diriger l'attention des autres pour partager son expérience d'un objet ou d'un événement (typiquement, en pointant du doigt). La plupart des enfants de 8 à 10 mois suivent la ligne du regard vers l'objet, et quasiment tous les enfants le font à 14 mois. Des difficultés dans la capacité de développer une attention conjointe est l'un des premiers signes précoces de l'autisme.

Le PACT (Pre-school Autism Communication Trial), est un protocole expérimental testé entre 2006 et 2008 par les psychiatres de l'Université de Manchester, de Newcastle et du King's College de Londres<sup>9</sup>. Dans une première étude publiée en 2010, un modèle du genre, 152 enfants âgés entre 2 et 4 ans ont été recrutés. Tous les enfants ont continué leurs traitements classiques mais deux groupes (avec une répartition des sexes, des âges et des difficultés similaires) ont été créés : 77 ont été assignés au programme PACT (le groupe avec l'intervention à tester) et 75 au traitement habituel (le groupe placebo).

L'essai tablait sur les effets positifs que les échanges entre les parents et leur enfant autiste peuvent avoir sur ses capacités de communication. Il a duré un an, à raison de deux heures tous les quinze jours pendant les six premiers mois, puis deux heures tous les mois. Le thérapeute se rendait au domicile des parents. Ensemble, ils reprenaient des vidéos où les parents jouaient avec leur enfant, et ils réfléchissaient à la manière d'améliorer leur

relation à celui-ci, de mieux capter ses velléités de communication, verbales et non verbales, et de bien y répondre. À l'issue de chaque session, le thérapeute fixait des objectifs à atteindre pour la séance suivante. Les parents devaient d'ici là jouer chaque jour 20 à 30 minutes avec leur enfant. Le travail se faisait donc dans le cadre familial, et de la manière la plus naturelle possible. Les difficultés de chaque enfant autiste avaient été rigoureusement évaluées au départ en utilisant les tests d'évaluation en vigueur, avec des scores allant de 1 à 10 (indiquant des symptômes, 10 plus sévères).

Au terme de l'étude, la sévérité des symptômes avait diminué sur l'échelle de l'ADOS (Échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme) chez les enfants qui avaient participé au programme PACT (après avoir lissé les différences liées au sexe, au statut socio-économique, à l'âge, aux capacités verbales et non verbales et aux centres eux-mêmes qui participent à l'étude). Le traitement avait donc des effets positifs sur les enfants. Afin d'éviter un biais de l'observateur, les vidéos des enfants interagissant avec leurs parents ont été évaluées par des psychologues qui ne savaient pas si les enfants avaient ou non bénéficié du programme PACT, et qui ignoraient si leur évaluation intervenait avant ou après le traitement. Conclusion : le programme améliore les échanges parents-enfant, tant les nombres de communications synchrones ou engagées que le temps passé en attention mutuelle partagée. Les enfants posent plus de questions, partagent davantage sur leurs intérêts et s'engagent plus dans la communication. En revanche, le langage et les comportements adaptés à l'école ont peu progressé. En dépit de ces effets positifs, les auteurs restent prudents : « Sur la base de nos résultats, nous ne pouvons pas recommander l'ajout de l'intervention PACT au traitement habituel pour la réduction des symptômes de l'autisme ; cependant, un bénéfice clair a été noté pour la communication sociale dyadique parent-enfant. »

Six ans plus tard, toujours avec la même rigueur scientifique, les auteurs de cette étude ont publié le suivi de 121 enfants autistes ayant participé à la première étude (59 avaient bénéficié de l'intervention PACT et 62 appartenaient au groupe placebo ayant reçu un traitement classique). Les effets de l'intervention PACT étaient encore sensibles. Les formes sévères d'autisme étaient réduites après le traitement PACT (29 % des personnes autistes sévères chez les enfants ayant reçu le traitement PACT comparé à 44 % dans le groupe placebo). Les auteurs étaient cette fois-ci plus confiants : « Ces résultats sont les premiers à montrer une réduction des symptômes à long terme après un essai contrôlé randomisé d'une intervention précoce dans les troubles du spectre autistique. Ils confirment la valeur clinique de l'intervention PACT et ont des implications pour les théories du développement. »

Outre son efficacité pour l'enfant, comme JASPER, le PACT a aussi l'avantage d'être moins gourmand en heures de thérapeute et donc de coûter moins cher au système de santé. Mais il implique directement les parents et requiert une mobilisation permanente de leur part, comme me le pointait Priscilla Werba, une orthophoniste remarquable qui a mis en place avec son équipe le site « Deux minutes pour mieux vivre l'autisme<sup>10</sup> ». Sensibiliser les parents peut prendre du temps, mais cela leur permet de découvrir eux-mêmes les stratégies éducatives au lieu d'observer les psychologues spécialisés les pratiquer. En 2022, plus de 600 professionnels dans plus de 21 pays ont été formés au PACT, et plus de 80 % d'entre eux ont déjà mis en œuvre le programme ou prévoient de le faire auprès de plusieurs familles. Le PACT a influencé les orientations politiques au niveau international et a été adapté et approuvé pour des pays à faibles et moyens revenus<sup>11</sup>.

Cette méthode n'est pourtant pas miraculeuse. En 2022, la même équipe a publié un nouveau protocole PACT-G (PACT généralisé). Contrairement au PACT qui était strictement piloté par l'hôpital, le PACT-G est, lui, mis en

place pour être accessible à toutes les institutions qui accueillent les enfants et à toutes les familles. Que constate-t-on<sup>12</sup> ? Si le PACT fonctionne bien dans un contexte hospitalier très cadré, les effets positifs du PACT-G sont moins patents. Cette diminution de l'efficacité est probablement due aux difficultés de déploiement : 67 % des traitements prévus dans les institutions et 83 % de ceux prévus à la maison seulement ont pu être mis en œuvre. Et pour un tiers des enfants, les intervenants ont changé au cours du protocole (ce qui pourrait les avoir perturbés). Mais l'équipe de Jonathan Green continue d'améliorer cette méthode avec la même rigueur scientifique.

Bien que l'efficacité de ces approches comportementales sur l'amélioration du quotidien des personnes autistes soit difficile à mesurer et qu'il n'existe pas actuellement de biomarqueurs cérébraux, les évaluations scientifiques se multiplient, tout en demeurant à un niveau très bas : le nombre d'essais randomisés, c'est-à-dire en double aveugle, est passé de 2 en 2000 à 48 en 2018<sup>\*4</sup> !

### **Pour en savoir plus...**

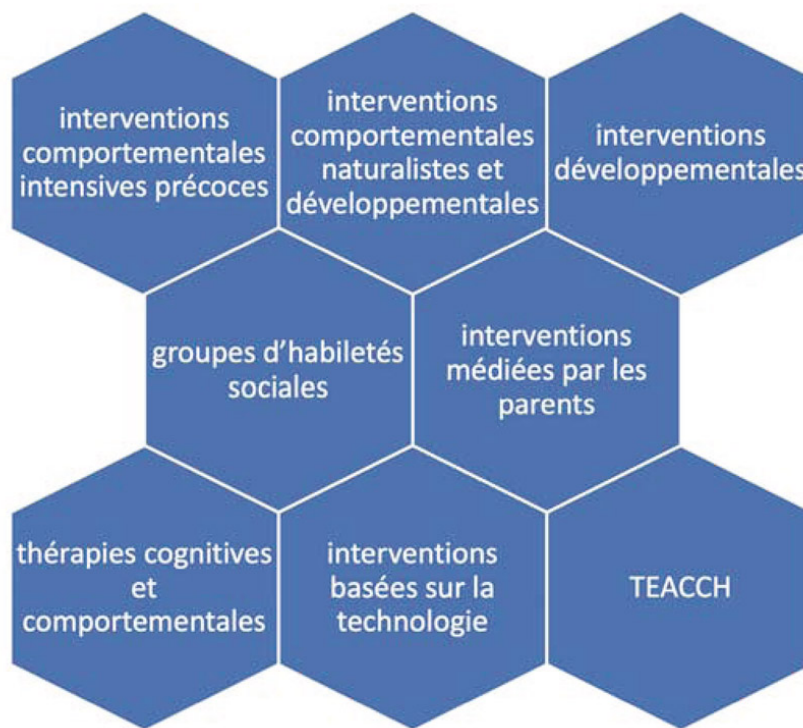
#### **Les effets du PACT-G**

L'étude a été conduite en 2017-2018 et les résultats publiés en 2022. Pour le PACT-G, un thérapeute intervenait à la fois à la maison auprès des parents de l'enfant et à l'école, auprès des psychologues qui s'occupaient des enfants, à distance et en présentiel, pendant 6 mois. Les enfants avaient été divisés entre le groupe PACT-G (n = 122) et un groupe placebo recevant un traitement classique (n = 127). Il s'agissait toujours d'améliorer l'interaction sociale adulte-enfant. Les évaluations ont été faites en trois temps : au début de l'étude, à 7 mois puis à 12 mois. À la différence du PACT à l'hôpital, le PACT-G sur le terrain ne montre aucun effet significatif sur les scores des tests qui évaluent les difficultés des personnes autistes ou leur bien-être. Le traitement PACT-G a cependant de nouveau amélioré la réponse synchrone et la communication à la fois avec les parents et les éducateurs. Le traitement par PACT-G a également amélioré le bien-être parental et réduit les comportements perturbateurs de l'enfant à la maison et à l'école.

Corentin J. Gosling, dans le service de Richard Delorme à l'hôpital Robert-Debré à Paris, a effectué une revue générale des méta-analyses des essais cliniques contrôlés qui portaient sur l'efficacité des interventions psychosociales sur les symptômes de l'autisme (figure 14). Plusieurs d'entre elles sont prometteuses pour améliorer la qualité de vie des personnes autistes à différentes étapes de leur vie. Les auteurs notent qu'« il est nécessaire de lancer d'autres essais contrôlés randomisés bien conçus si l'on veut une image plus claire de l'efficacité de ces interventions ». Afin de faciliter la diffusion des connaissances scientifiques, un site Web interactif en libre accès a été créé pour partager les informations recueillies par cette étude<sup>13</sup>.

Je voudrais au passage mentionner la situation française. Nous venons de voir que des méthodes qui visent à rendre possible l'intégration des enfants autistes à l'école existent. Pourtant, en 2022 dans l'Hexagone, 60 à 70 % des enfants autistes ne sont pas accueillis en milieu scolaire ordinaire.





**Figure 14. Les stratégies d'accompagnement des personnes autistes.**

Les **interventions comportementales intensives précoces** s'inspirent de l'analyse comportementale appliquée (*Applied Behavior Analysis* ou ABA) telle que l'a développée dans son modèle le psychologue norvégien Ole Ivar Lovaas. Elles visent à développer des comportements positifs et à supprimer ceux considérés comme indésirables. Les comportements positifs sont renforcés tandis que les comportements négatifs ou agressifs sont ignorés et initialement punis (cette méthode a été critiquée et n'est plus utilisée). Les renforçateurs (bonbons, petits cadeaux...) sont externes aux tâches enseignées et présélectionnés par l'adulte.

Les **interventions comportementales naturalistes et développementales** sont fondées sur les principes de l'ABA mais dans des contextes plus proches de la vie quotidienne, en utilisant des récompenses liées à l'activité réalisée par l'enfant plutôt que des récompenses indépendantes de l'activité, ou en utilisant ce que l'enfant apprécie.

Les **interventions développementales** s'inspirent des théories constructivistes de l'apprentissage du psychologue Jean Piaget. Ce dernier a postulé que l'acquisition des connaissances se fait non pas en les absorbant passivement, mais en les mettant activement en perspective. L'intervention dite « développementale » auprès de l'enfant autiste suit les étapes de cet apprentissage. Elle est fortement « dirigée par l'enfant » par sa motivation intrinsèque à entrer en contact avec l'adulte.

Les **groupes d'habiletés sociales** visent à améliorer le fonctionnement social des enfants autistes en enseignant par petit groupe certaines compétences sociales. En général, l'animateur commence par un enseignement spécifique sur une compétence sociale en particulier (par exemple détecter les émotions des autres), puis explique comment l'exécuter et la modélise. Les membres du groupe s'exercent ensuite à utiliser la compétence par le biais de jeux de rôles. Être en groupe permet aux enfants autistes de se soutenir mutuellement. La répétition, la pratique, des techniques comportementales (comme le renforcement immédiat) et des stratégies cognitives permettent d'augmenter la probabilité que l'habileté soit réutilisée en dehors du contexte de l'intervention.

Dans les **interventions conduites avec l'aide des parents**, les techniques d'intervention sont enseignées aux parents afin qu'ils les utilisent régulièrement avec leur enfant. Impliquer les parents permet d'intervenir très tôt sur le développement de l'enfant, dans son environnement quotidien, et d'améliorer ainsi la généralisation des compétences qu'il acquiert au cours de l'intervention.

Les **thérapies cognitives et comportementales** (TCC) proposent des stratégies d'intervention qui s'articulent autour de la compréhension des problèmes, de l'éducation émotionnelle et de la restructuration cognitive. Elles tiennent compte du développement personnel des personnes et de leur environnement.

Les **interventions basées sur la technologie** utilisent des logiciels, des robots ou des environnements de réalité virtuelle.

L'approche **TEACCH** pour *Treatment and Education of Autistic and Communication handicapped CHildren* a été créée par Eric Schopler dans les années 1970. Elle vise à organiser l'environnement de l'enfant pour l'aider à acquérir de nouvelles compétences. Les quatre clés du TEACCH sont les suivantes : (i) structurer l'environnement et les activités de manière qu'ils soient compréhensibles pour l'enfant ; (ii) utiliser l'attention de l'enfant aux détails visuels pour compenser ses autres difficultés ; (iii) mobiliser les intérêts de l'enfant particuliers pour les engager dans l'apprentissage ; (iv) encourager ses propres modes de communication. Cette figure est adaptée du site développé par le service de Richard Delorme. Voir : <https://ebiact-database.com/index.html>.

## *L'importance de soutenir la recherche sur l'autisme !*

Comme le dit amèrement Jonathan Green, le père de la méthode PACT :  
« Compte tenu du contexte général de la recherche sur des interventions innovantes en matière d'autisme à l'heure actuelle, les résultats sont

extrêmement décevants. » Il pointe la tendance qu'ont certains chercheurs à modifier *a posteriori* leurs mesures pour appuyer l'efficacité de tel ou tel traitement. « Ces rapports *post hoc* sont précisément ce qu'il ne faut pas faire<sup>14</sup>. » L'approche rigoureuse et scientifique que réclame Jonathan Green est parfois mise à mal car tout le monde a besoin de nouvelles positives, les éditeurs de journaux scientifiques, les financeurs de la recherche, les personnes concernées par l'autisme et les chercheurs eux-mêmes.

Le parti pris de considérer les traitements davantage comme des objets marketing que des méthodes évolutives nuit aussi à la recherche scientifique. Mais la méconnaissance des origines de l'autisme, dans l'opinion publique et même dans le monde médical, constitue un autre obstacle, beaucoup plus difficile à surmonter. Il y a quelques années, lors d'une conférence organisée pour les parents d'enfants autistes, je présente les résultats de mon équipe ainsi que ceux de la littérature scientifique sur la génétique de l'autisme, et je termine en disant : « S'il vous plaît, ne dites plus que l'on ne sait pas s'il y a une contribution génétique à l'autisme. Je vous l'affirme : il existe des centaines de gènes associés à ce trouble. Il n'y a plus qu'en France que l'on nie ce fait scientifique ! » Et cela n'a pas manqué ! L'orateur après moi passe en revue toutes les causes de l'autisme. Un inventaire à la Prévert ! À la énième ligne, il en arrive aux gènes : « Concernant les gènes, dit-il, on ne sait pas s'ils y contribuent ! » Je suis accablé. J'interviens immédiatement car cet orateur incrédule me donne l'occasion de montrer combien les habitudes mentales ont la vie dure. Il faut se le rappeler tous les jours : si apprendre est compliqué, désapprendre est encore plus compliqué – sacrées synapses !

En France, où le doute subsiste encore, les deux premiers plans gouvernementaux sur l'autisme n'allouaient aucun financement à la recherche ! Le message était clair : à quoi bon chercher, puisque les causes de l'autisme sont connues ? Le troisième plan (2013-2017) a fait un peu mieux. Il a généreusement prévu 400 000 euros sur cinq ans pour toute

l'investigation sur l'autisme... c'est-à-dire vraiment pas grand-chose. Le quatrième plan (2018-2022) qui s'achève à l'heure où j'écris, a mis l'accent sur la scolarisation en milieu ordinaire des enfants autistes, mais les auxiliaires de vie scolaire (AVS) censés les accompagner manquent à l'appel. Si bien qu'en 2023, en France, les 60 à 70 % d'enfants autistes qui ne sont pas accueillis à l'école vont dans des institutions spécialisées ou dans certains hôpitaux de jour où beaucoup ne font rien de la journée. Et ce en dépit du fait que les familles concernées sont devenues souvent expertes en génétique ou en neurosciences de l'autisme et qu'elles réclament des preuves scientifiques pour évaluer la fiabilité des causes de l'autisme et l'efficacité des accompagnements. La France a d'ailleurs été condamnée à cinq reprises par le Conseil de l'Europe pour discrimination, défaut d'éducation, de scolarisation et de formation professionnelle à l'égard des personnes autistes<sup>\*5</sup>. Pour les familles, accepter leur enfant dans une structure continue d'être un parcours du combattant.

## CHAPITRE 11

# Les dernières données de la recherche sur l'autisme

« Il n'y a pas d'un côté la recherche fondamentale et de l'autre la recherche appliquée. Il y a la recherche et les applications de celle-ci, unies l'une aux autres comme le fruit de l'arbre est uni à la branche qui l'a porté ».

Louis PASTEUR.

La recherche sur l'autisme nous fournit des informations sur le fonctionnement du cerveau et sa diversité. L'identification d'un nombre croissant de gènes associés à l'autisme ouvre de nouvelles voies biologiques pour mieux comprendre et accompagner chaque personne autiste. Mais, en 2023, il reste encore beaucoup d'étapes à franchir pour innover dans l'accompagnement.

## *Des outils d'analyse de plus en plus efficaces*

À l'heure actuelle, des mutations sur plus de 200 gènes ont été identifiées et associées à l'autisme. Certaines mutations *de novo* ont un effet fort et dans certains cas semblent à elles seules être à l'origine de l'autisme. Dans d'autres cas, c'est la coexistence de variants fréquents et de variants rares qui crée les conditions d'apparition des symptômes – autrement dit, ce cocktail génétique augmente la probabilité d'être autiste. De nombreux instituts dans le monde travaillent à identifier ces variations génétiques et les mécanismes biologiques auxquels elles sont liées. Ils continuent aussi à collecter des informations pour mieux comprendre l'impact de ces variations sur les différents symptômes, notamment les troubles sensorimoteurs, la déficience intellectuelle ou l'épilepsie. D'importantes bases de données sont ainsi mises à disposition de la communauté scientifique et médicale.

La plus importante est celle de la SFARI<sup>\*1</sup>, lancée en 2008 par la Fondation Simons aux États-Unis et régulièrement actualisée. On y trouve des descriptions des effets des mutations génétiques, des études d'hérédité, une échelle évaluant les études qui ont permis d'associer ce gène à l'autisme. Les gènes sont classés en 4 catégories en fonction du niveau de preuve de leur association avec l'autisme. 1 : gènes associés à l'autisme grâce à des éléments très robustes. 2 : candidat sérieux. 3 : candidat possible. Et 4 : des formes « syndromiques » d'autisme. SPARK<sup>\*2</sup>, un projet de grande envergure lancé par cette même Fondation Simons, vise à collecter et analyser les données cliniques et génétiques de 50 000 familles qui comptent au moins une personne autiste. SPARK a noué des partenariats à la fois avec des chercheurs et des biologistes cliniques et transmet les résultats de ses études aux participants qui le souhaitent.

En 2021, la généticienne Claire Leblond et le développeur Simon Malesys, tous deux membres de mon équipe, ont uni leurs efforts pour regrouper dans un site Web accessible à tous des données sur les gènes associés à l'autisme et plus largement aux troubles du neurodéveloppement (comme la déficience intellectuelle). Ce site, GeneTrek<sup>1</sup>, sélectionne les gènes le plus souvent associés aux troubles du neurodéveloppement, à partir de différentes bases de données : la SFARI de la Fondation Simons, qui regroupe, comme détaillé plus haut, des informations sur les gènes associés à l'autisme<sup>2</sup>, la SysNDD<sup>3</sup> à Erlangen (Allemagne), plus spécialisée dans la déficience intellectuelle, avec un catalogue actuellement de 1 290 gènes ; la DDG2P<sup>4</sup> (Royaume-Uni), qui intègre les gènes associés à de nombreuses maladies dont les troubles du neurodéveloppement ; le DBD (*Developmental Brain Disorder*)... Toutes ces bases de données classent les gènes par importance, en indiquant ceux qui ont la plus forte chance d'être impliqués dans le neurodéveloppement mais aussi les très bons candidats pour lesquels les preuves ne sont pas encore suffisantes pour les associer de manière robuste à l'autisme ou à des troubles du neurodéveloppement.

GeneTrek compile toutes sortes d'informations sur les gènes : leurs fonctions dans les synapses, dans le remodelage de la chromatine, dans le métabolisme... ; le lieu où ils s'expriment dans le corps humain (le cerveau, le sang, les reins...), plus précisément dans quelle région du cerveau humain (cortex, striatum, cervelet...) et à quelle période du développement de l'être humain (stade fœtal, périnatal, adolescence, adulte). Car aujourd'hui, nous connaissons le niveau d'expression de chaque gène pour un tissu donné. Grâce à GeneTrek, il suffit d'entrer le nom d'un gène, par exemple *CHD8*, *SCN2A*, *SHANK2* ou *SHANK3*, et le site connecté aux différentes banques de données nous informe si celui-ci est impliqué dans l'autisme.

Ces informations aident les cliniciens à poser un diagnostic. Ils utilisent surtout les 1 732 gènes classés dans la catégorie de ceux qui ont déjà été

associés de manière robuste à un trouble du neurodéveloppement. Parmi eux, 200 sont surtout retrouvés chez des personnes autistes, alors que d'autres sont davantage associés à la déficience intellectuelle.

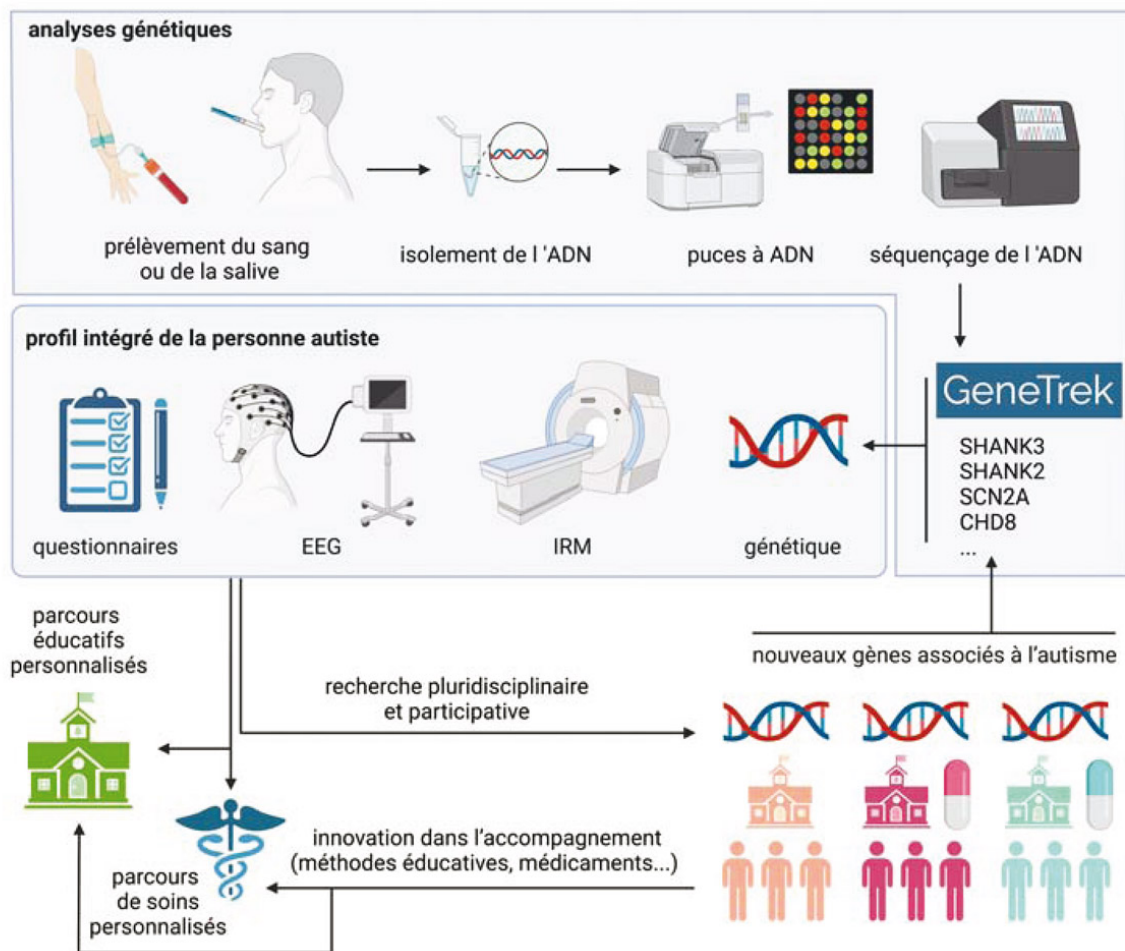
## *Comment se fait un test génétique pour les personnes autistes ?*

En 2020, le Plan Médecine France Génomique 2025 a accepté de tester une préindication d'utilisation du séquençage du génome complet pour une aide au diagnostic dans l'autisme. Si elle se poursuit, cette initiative permettra pour la première fois d'utiliser ce type de séquençage comme test de routine dans un parcours de soins remboursé par la Sécurité sociale. Prenons un exemple ([figure 15](#)).

Concrètement, voici comment les cliniciens généticiens et les psychiatres du centre InovAND dirigé par le professeur Richard Delorme à l'hôpital Robert-Debré procèdent pour établir un profil génétique. Un jeune garçon dont la cause d'autisme n'est pas connue a vu son comportement finement exploré par l'équipe clinique de Richard Delorme. Après une réunion de consultation pluridisciplinaire (RCP), la généticienne clinicienne Anne-Claude Tabet propose d'effectuer un test génétique pour cet enfant et pour sa famille. Les infirmières de service font donc des prélèvements de sang chez l'enfant et ses deux parents biologiques. À partir de ces trois prélèvements, l'ADN de chacun est extrait puis séquencé pour l'ensemble du génome (les 3 milliards de nucléotides). Ensuite, pour identifier les variations génétiques, nous allons passer par plusieurs étapes. Les variations du génome de l'enfant sont filtrées selon plusieurs critères. Nous nous focalisons en première intention sur les 1 732 gènes associés de manière robuste aux troubles du neurodéveloppement que sont entre autres



l'autisme, la déficience intellectuelle et l'épilepsie. Quant aux variations génétiques, nous ne prenons en considération, dans un premier temps, que celles qui sont très rares, voire non répertoriées dans les bases de données, et bien entendu, celles qui sont apparues *de novo* (absentes chez les parents). Puis, dans un second temps, celles qui modifient la fonction de la protéine soit en la tronquant, soit en changeant sa structure. Ainsi, une mutation stop qui tronque une partie de la protéine SHANK2 est trouvée chez ce jeune garçon. *SHANK2* est un des gènes pour lequel nous avons identifié des mutations chez des personnes autistes. Les profils génomiques des parents ne révélant pas de mutation, cette variation génétique chez l'enfant est donc apparue *de novo*. Nous avons dès lors identifié chez lui une cause génétique connue d'autisme.



**Figure 15. Les analyses génétiques sont intégrées à un profil plus large de la personne autiste pour identifier un parcours éducatif et de soin personnalisés.**

Pour effectuer le profil génétique d'une personne, on prélève le sang ou la salive à partir desquels on isole l'ADN des cellules. Cet ADN est déposé sur une puce pour détecter les délétions ou les duplications des gènes. Le séquençage du génome complet permet d'identifier l'ensemble des variations génétiques de l'individu. La séquence obtenue est ensuite analysée en identifiant les variations génétiques touchant les gènes précédemment associés à l'autisme et regroupés dans des bases de données comme GeneTrek. Ce profil génétique est finalement intégré à d'autres informations sur la personne provenant de questionnaires et des résultats d'encéphalogramme (EEG) et d'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'ensemble de ces données permet d'obtenir ce qu'on appelle un « profil intégré » de la personne et de lui offrir les parcours éducatif et de soin les plus appropriés. Ces données permettent aussi d'améliorer le diagnostic (en identifiant de nouveaux gènes

associés à l'autisme ou de nouveaux marqueurs cérébraux) et de nourrir la recherche sur de meilleures méthodes d'accompagnement (éducatives, médicamenteuses...).

## *Un test génétique utile, mais pas un diagnostic de l'autisme !*

L'exemple précédent peut paraître simple mais il représente pourtant ce que nous obtenons pour plus de 25 % des cas d'autisme avec déficience intellectuelle. Dans 30 % de cas supplémentaires, nous identifions une ou plusieurs variations génétiques qui affectent la fonction d'un gène candidat solide, mais nous n'avons pas assez d'arguments pour être sûrs que ce ou ces variations contribuent au développement de l'autisme. On appelle ces variants VUS pour « variants de signification inconnue » (*variant of unknown significance* en anglais). Heureusement, de nombreuses études génétiques sont en cours dans le monde, fondées sur les statistiques, pour identifier de nouveaux gènes associés à l'autisme.

Gardons à l'esprit que ce sont les premières générations de tests génétiques et que nous avons des marges de progrès. Les tests actuels détectent principalement les formes d'autisme associées à une variation génétique à très fort impact. Nous n'avons pas encore de tests valides pour détecter la contribution combinée de plusieurs variations génétiques. Et pourtant nous savons que ces formes d'autisme sont les plus fréquentes et que ces combinaisons génétiques vont aussi nous renseigner sur la sévérité des troubles. Les scores polygéniques sont intéressants mais ils donnent peu d'information au niveau individuel. Enfin, ces tests génétiques sont des aides au diagnostic mais ils ne constituent pas à eux seuls des diagnostics de l'autisme. Seule une équipe clinique pluridisciplinaire peut effectuer un diagnostic d'autisme.

## *Réduire l'odyssée diagnostique !*

Pourquoi ces efforts de diagnostic ? Tout d'abord, pour répondre à une demande, d'abord. Beaucoup de familles dont les enfants sont diagnostiqués autistes ou sont suspectés d'être autiste, et d'adultes autistes eux-mêmes, souhaitent être fixés sur les causes de leur différence. Le test génétique permet ainsi de réduire l'errance médicale, les rendez-vous successifs chez le généraliste, le pédiatre, le psychiatre... et l'anxiété des parents tandis que leur enfant creuse son retard. Un diagnostic pluridisciplinaire qui intègre à la fois des explorations cliniques et génétiques permet aussi d'éliminer les causes farfelues, voire dangereuses. Si en 2023 nous détectons plus de 25 % des causes génétiques pour les personnes autistes avec déficience intellectuelle, nous en identifierons beaucoup plus dans l'avenir. Nous identifions également beaucoup plus de formes polygéniques fréquentes pour l'autisme sans déficience intellectuelle.

## *L'union fait la force*

Pourquoi ces efforts de diagnostic ? Quand une variation génétique est identifiée dans un gène déjà connu, les parents de l'enfant autiste, ou l'adulte autiste, peuvent généralement se tourner vers une association ou une fondation rassemblant d'autres familles concernées par les mêmes gènes. Ainsi, il existe une fondation internationale pour les familles dont un enfant est touché par le syndrome Phelan McDermid (PMS), une forme d'autisme avec déficience intellectuelle caractérisée par une perte d'un fragment du chromosome 22 ou par une mutation du gène *SHANK3*. Cette Phelan McDermid Syndrom Foundation créée par des personnes extraordinaires (souvent des mères !) a même constitué un registre

international où les membres partagent ce qu'ils vivent avec leur enfant, des éventuels succès de médications, des conseils... La fondation partage ses données avec les chercheurs pour les aider dans leurs travaux. En France, deux associations présidées respectivement par Frédérique Meunier et Nadège Burns effectuent un travail remarquable pour faire le lien entre les familles concernées par le PMS et la recherche.

Ces registres familiaux sont précieux car ils renferment notamment des réponses à des questions que les cliniciens et les chercheurs n'avaient pas nécessairement posées et qui renseignent pourtant de manière pertinente sur les patients. Mon ami Jean-Louis Mandel a mis en place le projet GénIDA qui permet aux familles de fournir *via* un site Internet des renseignements sur de nombreux syndromes génétiques<sup>5</sup>.

Dans le cas du syndrome PMS, 50 % des personnes ne développent pas de langage verbal. C'est une moyenne. Mais cette proportion bondit à 80 % pour celles qui ont perdu plus de 8 millions de nucléotides sur l'un de leurs chromosomes 22, ce qui représente une grande délétion. Elle tombe à 20 % lorsque la délétion est de plus petite taille. Le constat, qui n'aurait pu se faire sans ces études longitudinales, permet d'émettre l'hypothèse que cette région chromosomique est associée au mécanisme de la parole dans le cerveau. Et les gènes situés dans cet intervalle génétique sont en cours d'étude pour identifier celui qui, lorsqu'il est supprimé, est plus spécifiquement lié à l'absence de langage chez ces enfants.

Concernant le gène *SHANK2*, j'ai été contacté par deux familles aux États-Unis qui voulaient créer une fondation pour les personnes autistes porteuses de mutations *SHANK2*. Polly Appel et Ben Hurtz sont d'une énergie rare et ils ont déjà convié les plus grands neurobiologistes dans le monde à travailler sur *SHANK2*. Notre objectif est de monter dans les cinq prochaines années des essais thérapeutiques ciblés pour ces enfants en grande difficulté.

## *Dépister les maladies métaboliques et les épilepsies pour les traiter*

Enfin, ce patient travail de diagnostic conduit parfois à une amélioration fonctionnelle et évite aux enfants et adultes autistes des troubles associés, tels qu'une anomalie du métabolisme, une épilepsie ou un trouble du sommeil. Les généticiens citent volontiers l'exemple de la phénylcétonurie, une maladie héréditaire grave parfois associée à l'autisme, dont un test génétique précoce permet de circonvier les effets. Ce syndrome métabolique est causé par un déficit de la phénylalanine hydroxylase (PAH), une protéine indispensable à la bonne dégradation de l'acide aminé phénylalanine, qui contribue au fonctionnement optimal du système nerveux. Dans le cas de ce syndrome, l'organisme n'est pas capable de synthétiser. Elle est donc apportée par l'alimentation. Or, chez approximativement un homme ou une femme sur 12 000, les deux copies du gène codant pour la protéine PAH sont mutées. Comme la protéine ne fonctionne pas bien, la phénylalanine alimentaire s'accumule dans l'organisme à des niveaux toxiques. Pour diminuer ce taux, on traite l'enfant par un régime pauvre en protéines. Ce dernier lui évite des problèmes cardiaques, une microcéphalie, des crises d'épilepsie et une déficience intellectuelle. Le régime doit commencer dès que possible après la naissance et être poursuivi au moins sur dix ans, voire toute la vie. De nombreux pays, dont la France dès les années 1970, ont mis en place des programmes de dépistage de la phénylcétonurie chez les nouveau-nés. Mais dans d'autres pays, cette anomalie métabolique est souvent identifiée trop tard pour que les régimes pauvres en protéines puissent être efficaces.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'épilepsie est un autre exemple de trouble associé fréquemment à l'autisme. Il est donc indispensable de bien détecter si un autiste est à risque de développer des crises d'épilepsie plus tard. Nous avons désormais des traitements efficaces

pour de nombreux types d'épilepsie. Connaître les gènes en cause permet de cibler l'antiépileptique approprié. La démarche s'approche de ce que nous appelons la « médecine personnalisée » ou « de précision ».

## *Traiter le déficit de mélatonine chez les personnes autistes pour les aider à mieux réguler leur sommeil*

Une étude de notre laboratoire sur les gènes de la synthèse de la mélatonine illustre bien comment la recherche fondamentale s'applique dans la pratique. Rappelons-le, l'essentiel de la mélatonine qui circule dans le sang est produit dans le cerveau par la glande pinéale (aussi appelée épiphyse). Le philosophe français René Descartes pensait qu'elle était le siège de l'âme ! Cette petite glande synthétise la mélatonine uniquement quand il fait noir, et donc en particulier la nuit. Elle est alors libérée dans la circulation sanguine et elle informe les organes de la situation pour qu'ils régularisent leur fonction. Elle permet aussi de s'adapter aux saisons. Pendant l'hiver, les nuits longues permettent de synthétiser une concentration importante de mélatonine, au contraire de l'été où la production de mélatonine est plus faible. On utilise le terme allemand de *Zeitgeber*, littéralement « donneur de temps » pour illustrer cet effet synchronisateur de la mélatonine. Cet effet est indispensable car notre horloge biologique a un rythme de plus de 24 heures, 24 h 30 pour être précis, et doit être perpétuellement remise à l'heure<sup>\*3</sup>.

Outre son rôle dans l'établissement des cycles circadiens jour/nuit, la mélatonine est un antioxydant très puissant qui pourrait protéger contre certaines atteintes cérébrales. Or plusieurs groupes de recherche, dont le

nôtre, ont pu montrer qu'un sous-groupe de personnes autistes avait des taux très bas de mélatonine.

En 2007, je m'intéresse au gène *ASMT*<sup>\*4</sup> présent à la fois sur le chromosome X et sur le chromosome Y. Sur le chromosome X, il est localisé dans la région délétée à proximité du gène *NLGN4X*, que nous avons déjà associé l'autisme. Mon intérêt pour ce gène est suscité par plusieurs observations : d'abord, il code la dernière enzyme de la synthèse de la mélatonine ; ensuite, les personnes autistes ont souvent des problèmes de sommeil ; enfin, quelques articles dont celui de l'équipe de recherche française de Sylvie Tordjman ont rapporté que les personnes autistes avaient en moyenne des taux très bas de mélatonine par rapport aux témoins. Le post-doc suédois Jonas Melke, que j'avais chargé de séquencer *ASMT*, trouva deux familles : l'une avec une mutation « stop » qui arrête la synthèse de la protéine, l'autre avec une mutation baptisée L298F qui change la séquence de la protéine. Je propose à la psychiatre Marion Leboyer que son collègue biochimiste Jean-Marie Launay, expert dans cette voie biologique, vérifie la synthèse de la mélatonine chez plusieurs familles de l'étude. Alors que Jean-Marie ignore les détails de l'analyse génétique, il découvre que dans ces deux familles les porteurs de mutations sur *ASMT* ne synthétisent quasiment pas de mélatonine ! Mais les parents non autistes qui portent ces variations génétiques ne produisent pas non plus de mélatonine, ce qui indique que ce déficit ne cause pas à lui seul l'autisme.

Nous observons aussi que près d'un quart des personnes autistes ont des taux extrêmement bas de mélatonine, taux retrouvé chez seulement 5 % de la population générale. Conclusion ? La faible production de mélatonine peut être héritée des parents et ces taux bas semblent augmenter significativement la probabilité d'un diagnostic d'autisme.

Pour cerner le rôle de ces variations génétiques, Hany Goubran-Botros, un talentueux biochimiste qui fait partie de mon laboratoire, a travaillé avec l'équipe de biologie structurale de Jacques Bellalou, Pierre Béguin et



Ahmed Haouz à l'Institut Pasteur pour produire la protéine ASMT humaine *in vitro*. Cette collaboration a permis de décrire pour la première fois la structure de la protéine et de caractériser les conséquences fonctionnelles des variations génétiques identifiées chez les personnes autistes et les témoins. Nous effectuons alors des essais sur cette protéine en introduisant une à une des mutations pour voir laquelle ou lesquelles modifiaient la quantité de mélatonine produite. Il s'est avéré que la mutation L298F trouvée chez les enfants autistes détruisait bel et bien l'activité de la protéine, dernière étape pour la production de mélatonine.

Mais comment cette découverte peut-elle améliorer les nuits difficiles des enfants autistes et celles de leur famille ? Très simplement. Pour ce sous-groupe d'enfants autistes qui ne synthétisent pas la mélatonine, un complément correctement dosé peut aider à ce que les problèmes de sommeil soient beaucoup moins sévères.

De fait, des mini-comprimés de mélatonine à libération lente améliorent nettement le sommeil des patients autistes : ils s'endorment plus rapidement, ils se réveillent moins au cours de la nuit et ils dorment plus longtemps. Des analyses randomisées (groupe mélatonine vs groupe placebo) confirment des améliorations significatives sur la durée totale du sommeil (1 heure de plus) et la latence d'endormissement (40 minutes), par rapport aux valeurs de base avant le traitement et au placebo. Certaines études internationales ont aussi porté sur d'autres progrès dans le quotidien de l'enfant, une amélioration de son comportement pendant la journée et une meilleure qualité de vie globale des familles. Cerise sur le gâteau, les effets indésirables de la mélatonine s'avèrent faibles ou nuls dans les vingt études de traitement. La mélatonine n'est sans doute pas un remède miracle aux difficultés des personnes autistes, mais elle est une aide réelle pour mieux gérer les nuits et réduire la fatigue de la famille ! Je me rappelle une maman qui me disait que son fils autiste adulte, qui n'avait quasiment jamais dormi, avait vu son problème de sommeil réglé par la mélatonine :

« Il faut qu'il soit totalement dans l'obscurité mais avec la mélatonine il arrive à dormir ! », m'avait-elle expliqué.

Depuis ces premiers travaux, nous avons fait plusieurs études pour estimer l'héritabilité des taux bas de mélatonine ainsi que celle des taux anormalement élevés ou bas d'autres molécules comme la sérotonine ou la N-acétyl-sérotonine, qui font partie des molécules nécessaires pour synthétiser la mélatonine. Nous pensons qu'il y a d'autres anomalies dans cette voie de synthèse mais la question reste ouverte sur leur nature exacte et sur leurs origines. Ces découvertes ont cependant contribué à prendre plus au sérieux les troubles du sommeil des personnes autistes !

## *Comprendre les mécanismes biologiques de l'autisme grâce aux modèles animaux*

En approchant le rôle biologique des gènes dans le développement des synapses et dans le fonctionnement du cerveau, la recherche fondamentale a contribué à la compréhension de l'autisme. Mais la seule façon d'observer les neurones dans un contexte complexe en relation avec d'autres neurones est d'utiliser des modèles animaux.

Plusieurs expériences ont ainsi été menées sur des souris. Leur génome avait été modifié afin qu'elles deviennent porteuses de mutations dans les gènes majeurs associés aux troubles autistiques. Cette modification préalable utilise la transgénèse, qui consiste à remplacer une séquence par une autre dans le génome de l'animal. On commence par transférer dans des cellules embryonnaires un fragment du gène porteur d'une mutation pour qu'il prenne la place du gène non muté. On transfère ensuite dans la souris en gestation ces cellules embryonnaires modifiées, qui vont coloniser l'embryon, si bien que la souris issue de cette manipulation naîtra mutée.

On parle de « souris mutante ». Si les cellules germinales (oocytes ou spermatozoïdes) de cette nouvelle souris ont bien été colonisées par la mutation, on peut obtenir à la génération suivante des souris porteuses de la même mutation qui, à leur tour, donneront naissance à des souris mutées pour ce gène. On peut introduire dans une souris des mutations identiques ou très semblables à celles identifiées chez l'humain et observer ensuite le fonctionnement de ses neurones et de son cerveau, ainsi que ses comportements. Ces modèles animaux sont aussi utiles pour tester l'efficacité d'un traitement médicamenteux.

En 2007, l'équipe du neurobiologiste Tom Südhof, à l'Université Stanford (États-Unis), étudie une souris porteuse de la fameuse mutation *NLGN3 R451C* que nous avons identifiée cinq ans plus tôt chez deux frères suédois autistes<sup>\*5</sup> : le résultat est extraordinaire. Celle-ci a des défauts synaptiques et des troubles du comportement social. L'année suivante, Stéphane Jamain, alors en stage postdoctoral chez Nils Brose au Max Planck Institute à Göttingen (Allemagne), publie les expériences menées sur une souris mutée pour le gène *NLGN4X*<sup>6</sup>. Pour cette expérience, nous nous étions partagé le travail. À Pasteur, nous avons identifié le gène *NLGN4* qui n'était pas encore connu dans le génome de la souris et à Göttingen, l'équipe de Nils Brose avait créé la souris mutante et analysé les conséquences fonctionnelles de la perte de ce gène. La souris obtenue présentait des problèmes synaptiques quand on mesurait les courants qui passaient entre ses neurones et aussi des interactions sociales atypiques. Ces souris avaient en outre des difficultés de... vocalisation !

J'avais en effet découvert en 2005 que ces petits mammifères vocalisent, quand un éditeur m'avait demandé d'écrire un chapitre sur les modèles animaux de l'autisme. À cette date, cette recherche démarrait juste et je ne connaissais rien aux souris ! J'avais donc contacté Sylvie Granon, une experte du comportement de la souris à l'Institut Pasteur, pour écrire ce chapitre à six mains, avec Stéphane Jamain et moi. J'avais bâti le plan du

chapitre autour des critères diagnostiques de l'autisme, tels qu'ils étaient alors consignés dans le *DSM-IV*, en proposant pour chaque symptôme une série de tests comportementaux chez la souris. Nous avons commencé par les troubles des interactions sociales et les stéréotypies, en proposant une batterie de tests adaptés à la souris.

Au moment de traiter la question des problèmes de langage, je n'ai plus su quoi faire, car je pensais que ces rongeurs ne parlaient pas. Je m'apprêtais à expliquer qu'on ne peut pas tester chez l'animal cette fonction cognitive particulièrement développée chez l'humain... Mais je vérifie quand même la littérature et je tombe sur un récent article dans la revue *PLoS Biology* intitulé « Les chansons ultrasoniques des souris mâles<sup>7</sup> ». Les auteurs avaient réactualisé un phénomène connu, que j'ignorais : ces animaux émettent des ultrasons quand ils sont en contact avec une femelle et leurs vocalisations ressemblent à une chanson, avec des structures bien particulières qui font penser à des syllabes !

J'avais donc transmis l'information à Nils Brose, qui travaillait sur notre souris mutée dans *NLGN4X*. Lui-même avait contacté une spécialiste des vocalisations animales, Julia Fischer, qui se trouvait justement à Göttingen. Elle avait fait les analyses des enregistrements qui révélaient en effet une réduction significative des vocalisations chez les souris mutantes pour le gène *NLGN4X* !

Encouragé par ces découvertes sur le chant des souris, je veux mettre en place une étude de leur comportement au laboratoire de l'Institut Pasteur. Mais comme on l'imagine, notre équipe n'a pas d'expert en vocalisation de souris, je n'ai pas de places dans l'animalerie et il y a déjà des collègues sur la liste d'attente. Qu'importe ! Je demande à Julia Fischer si elle a un collaborateur compétent qui pourrait nous aider. Elle ne voit personne sinon une de ses étudiantes en thèse, Elodie Ey, qu'elle recommande avec enthousiasme : cette jeune femme partage son temps entre l'Allemagne et le Nigeria où elle étudie la vocalisation des babouins ! Je la rencontre à

l'Institut Pasteur en 2008. Elle est passionnée par la communication vocale chez ces grands mammifères, mais l'idée d'écouter les souris ne lui déplaît pas. La Fondation de France accepte de financer deux ans de salaire de cette jeune thésarde et la recherche peut commencer.

Détailler tous les protocoles mis en place par Elodie Ey avec Nicolas Torquet, un ingénieur CNRS expert en souris, serait une trop longue histoire. Mais en 2012, Elodie publie la première caractérisation des souris mutées dans le gène *SHANK2* en collaboration avec notre collègue Tobias Boeckers, qui avait déjà étudié les effets fonctionnels des premières mutations *SHANK3*<sup>8</sup>. Ils se sont divisé le travail, là aussi. L'équipe de Tobias a montré les anomalies synaptiques présentes chez ces souris dépourvues de la protéine SHANK2 et, de son côté, Elodie a décrit leurs comportements sociaux atypiques : ces souris mutées montrent une hyperactivité, une réduction des interactions sociales et des problèmes de vocalisation ! Elles chicotent moins (c'est le mot réservé au cri de la souris, qui ressemble à un petit crissement), en utilisant un répertoire différent de celui des souris témoins, leurs frères et sœurs non mutés. Après cette publication, Elodie passe les concours de chercheurs du CNRS, elle se marie avec Nicolas Torquet et obtient un poste au CNRS ! Un paquet de bonnes nouvelles !

Elodie se met alors à étudier la quantité et la qualité des différents types d'échanges oraux entre les souris. Un jour, devant la difficulté à dégager des thèmes particuliers dans le répertoire de leurs chants, je me rends compte qu'il faudrait analyser un très grand nombre d'enregistrements pour pouvoir extraire des motifs communs et mieux comprendre s'il s'agit réellement d'un langage structuré – car nous ne savons toujours pas s'il s'agit de communication !

En plaisantant, j'évoque l'idée d'un site MouseTube sur le modèle de YouTube, qui serait dédié exclusivement aux souris ! Elodie me prend au mot et envoie 35 mails à tous les spécialistes mondiaux des vocalisations de

la souris. Elle propose d'organiser à Paris en avril 2012 le premier atelier sur le sujet et de lancer MouseTube comme plateforme de partage de données. C'est un succès ! Des groupes dans le monde entier utilisent les données de notre tout nouveau site d'analyse qui fait appel à l'intelligence artificielle pour tester si ces souris communiquent bel et bien<sup>9</sup> ! En 2023, le site compte plus de 1 500 enregistrements de vocalisations.

Dans nos premières études, les souris étaient enregistrées sur des durées de 5 à 10 minutes, mais ces captations ne rendaient pas compte de toute la richesse de leurs comportements sociaux. Elodie Ey souhaitait les suivre nuits et jours et les enregistrer de manière automatique. Chance incroyable, nous avons à Pasteur, pour analyser des images et monter des dispositifs complexes, un ingénieur aussi enthousiaste que talentueux, Fabrice de Chaumont, de l'unité d'analyse d'images biologiques. Ils ont travaillé ensemble.

En quelques années, Elodie et Fabrice ont mis au point le « Live Mouse Tracker<sup>\*610</sup> », un logiciel d'observation relié à distance à un dispositif de capteurs sur les souris, probablement le meilleur système de pistage des souris qui existe ! Nous avons publié ce système en 2019 et il est aujourd'hui utilisé par plus de 80 laboratoires dans le monde. Je me rappelle deux équipes japonaises, venues rien qu'une journée à Paris pour vérifier que ce système fonctionnait bien dans l'animalerie de Pasteur comme c'était indiqué dans la publication. Nous tenions tous à ce que le Live Mouse Tracker ne soit pas protégé par un brevet et qu'il reste ouvert à disposition et libre de droit. Cela n'a pas empêché un industriel de nous contacter pour nous proposer de commercialiser une version de notre système. On peut donc faire de la science ouverte et mettre cette connaissance à disposition de tous, et travailler avec un industriel pour développer une version standardisée du Live Mouse Tracker. Pour la première fois, on peut observer plusieurs souris placées dans le même

environnement afin d'étudier leurs échanges pendant des jours voire des semaines !

Depuis 2008 et la publication de ces premiers modèles de souris pour l'étude de l'autisme, la recherche a exploré bien d'autres souris mutées dans des gènes associés à l'autisme. Ces résultats ont permis de préciser les voies biologiques en cause. Des congrès entiers de neurosciences sont consacrés à l'analyse de ces gènes à partir de modèles animaux variés, de la mouche drosophile à de petits primates comme le marmoset, ce petit singe qu'on appelle aussi ouistiti. Notons qu'il ne s'agit pas de « mouches autistes » ou de « souris autistes », puisqu'elles ne sont mutées que dans un seul gène à chaque fois et qu'elles n'ont pas toute la gamme des comportements humains. Ces modèles animaux présentent cependant des perturbations des interactions sociales et des stéréotypies suggérant que le gène est bien présent dans les différentes espèces et que, de surcroît, sa fonction dans l'établissement des contacts sociaux a été conservée au cours de l'évolution.

Ces modèles animaux permettent ainsi de mieux comprendre le rôle de ces gènes associés à l'autisme chez l'humain. Les souris mutées dans le gène *SHANK2* se comportent de manière particulière. Si on isole une souris lambda pendant quelques jours, et qu'on en place ensuite une autre dans la cage, la souris qui a connu l'isolement va vocaliser et se rapprocher de sa congénère. Or cette motivation sociale est totalement absente chez la souris mutée dans le gène *SHANK2* car cette dernière ne va pas s'approcher de la nouvelle venue. Les modèles animaux aident aussi à mieux caractériser très finement dans quelles cellules ou régions du cerveau ces gènes sont exprimés. Par exemple, la souris mutée dans le gène *SHANK3* se toilette de manière excessive, ce qui fait penser à certains comportements répétitifs de personnes autistes, et elle présente des anomalies au niveau du striatum. Ces types de résultats sont précieusement recueillis par les laboratoires qui recherchent les conséquences des variations génétiques sur le fonctionnement du cerveau et sur les comportements.

## *Réversion d'un trouble du développement*

On sait qu'il existe des périodes critiques du développement où la plasticité synaptique est plus importante. Mais ces fenêtres se ferment ensuite, rendant plus difficile la réduction chez l'adulte d'un problème survenu tôt au cours du développement. Les atteintes neurologiques sévères observées chez les souris modèles sont-elles réversibles ? Des essais précliniques sont menés chez l'animal pour explorer cette piste.

Nous disposons de différentes stratégies pour atténuer les conséquences phénotypiques des mutations : la manipulation génétique et la thérapie cellulaire, les médicaments, la stimulation de l'environnement. La plupart des travaux sur les modèles murins ont porté sur les comorbidités observées, telles que les convulsions épileptiques, une activité locomotrice anormale, l'apprentissage et l'anxiété.

Que retenir de la restauration génétique menée sur les souris ? Des espoirs : il semble que dans certains cas il soit possible de réduire ces symptômes, même si l'on traite la souris à l'âge adulte. Dans une expérience pionnière, le groupe d'Adrian Bird, titulaire de la chaire de génétique à l'Université d'Édimbourg (Écosse), a créé un modèle de souris avec le syndrome de Rett dans lequel le gène *MECP2*, codant pour une protéine de remodelage de la chromatine, avait été muté. Par un exploit technique, les chercheurs ont réussi à réactiver le gène<sup>\*7</sup>. Ils ont montré que cette réactivation de *MECP2* dans 70 % des neurones de souris immatures et adultes supprimait certains défauts morphologiques dans le cortex, y compris la taille des neurones et la complexité des dendrites. D'autres expériences de ce type chez ces souris se sont traduites par une plus longue espérance de vie, une meilleure respiration et une locomotion facilitée. Ce train de recherches a montré le rôle que semble jouer la protéine MECP2 dans le bon maintien des fonctions neurologiques après que la souris a atteint l'âge adulte<sup>11</sup>.



Les essais de médicaments sur les modèles murins sont aussi prometteurs. Le lithium, une molécule utilisée pour traiter les troubles bipolaires, améliore les symptômes des souris mutées dans *SHANK2* et dans *SHANK3*. La souris hyperactive se met à moins courir. La souris hypoactive reprend une conduite typique. L'efficacité du médicament est évidente... chez la souris et pour un ou deux gènes seulement. Or, nous l'avons vu et revu, il y a au moins 200 gènes impliqués dans l'autisme... Pourtant, si limités qu'ils soient, ces résultats ont incité les scientifiques à explorer cette indication chez l'humain.

## *De la découverte du gène aux essais cliniques*

À l'Institut Pasteur, nous avons mené en 2016 une étude sur un sous-groupe de patients mutés dans le gène *SHANK3*, qui représente environ 1 à 2 % des personnes autistes avec déficience intellectuelle. Ils ont perdu un fragment du chromosome 22 (qui contient *SHANK3*) ou portent une mutation du gène *SHANK3*<sup>12</sup>. Ils sont donc porteurs d'une mutation mais à l'état hétérozygote, c'est-à-dire dans une seule des deux copies du gène. Ils ont donc encore un gène qui fonctionne. La perte d'une des deux copies de *SHANK3* cause une diminution de la quantité de la protéine SHANK3, ce qui affecte surtout les synapses. L'objectif de ces recherches était de trouver les médicaments susceptibles de suractiver la seconde copie toujours fonctionnelle afin de compenser le manque de la copie mutée.

Comme nous ne pouvions accéder aux neurones du cerveau de nos patients, nous avons prélevé de petits morceaux de leur peau, que nous avons utilisés pour dériver leur destin cellulaire de cellule de peau et pour les transformer en neurones<sup>\*8</sup>. Ces cellules neuronales issues de leur

patrimoine génétique, portant une seule copie de *SHANK3*, étaient donc des répliques des neurones de ces enfants. Ils avaient effectivement un moins grand nombre de synapses. La neurobiologiste Alexandra Benchoua de l'« Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques » (I-Stem), à Évry (Essonne) a dérivé ces nouveaux neurones et a ensuite testé l'effet de 202 molécules médicamenteuses qui étaient déjà sur le marché pour booster l'expression du gène *SHANK3*. Seul le lithium et l'acide valproïque, qui est un antiépileptique, ont permis de rétablir des niveaux corrects de transcrits *SHANK3* et donc d'améliorer le fonctionnement des neurones. Je communiquai alors ces résultats à notre collaborateur Tobias Boeckers et je me rappelle encore ma joie le jour où, à une conférence, il vient vers moi en me disant : « Thomas, c'est extraordinaire, le lithium booste effectivement l'expression du gène *SHANK3* dans les neurones que nous avons dérivés des cellules des patients ! » En 2020, nous publions ces résultats et la même année, l'équipe de la neurobiologiste Gina Turrigiano, grande spécialiste de l'homéostasie synaptique à l'Université de Brandeis aux États-Unis, publie parallèlement que le lithium restaure la fonction des synapses et réduit le toilettage excessif des souris<sup>13</sup>. Richard Delorme a proposé le traitement au lithium à une des patientes pour laquelle la molécule avait prouvé son efficacité lors des tests *in vitro* pratiqués sur ses propres neurones. À l'issue de l'expérience, cette patiente a vu ses troubles diminuer de manière notable. D'autres cas ont été rapportés dans la littérature médicale mais il faut encore se méfier des biais : les chercheurs ont tendance à ne publier que les conclusions positives. Il était donc indispensable de lancer une étude pour objectiver les résultats. C'est chose faite : en janvier 2022, l'étude Lisphem<sup>\*9</sup> a été lancée par Richard Delorme et Anna Maruani à l'hôpital Robert-Debré. Il s'agit du premier essai randomisé en double aveugle de traitement par le lithium, ciblé sur 22 enfants autistes de moins de 18 ans et porteurs d'une mutation du gène *SHANK3*. Pendant douze semaines, 11

vont recevoir un traitement au lithium et 11, un placebo. Le premier patient a été inclus dans la recherche en mars 2022.

Il est important à l'avenir d'avoir accès aux profils génétiques des personnes autistes, mais il est surtout indispensable que cette recherche intègre toutes les facettes de l'autisme. Redisons-le : s'intéresser uniquement au génome n'a aucun intérêt. Cela peut même représenter un danger. Il faut accepter la complexité et la diversité de l'autisme, et la société tout entière doit réfléchir à la place qu'elle réserve à ces personnes dotées de profils atypiques.

## CHAPITRE 12

# Gènes et diversité développementale

« Il faut savoir dire “nous” pour savoir dire “je”. »

Jean-Luc GODARD.

### *Maladie ou neurodiversité ?*

Nous avons vu toute la diversité de l'autisme sur le plan génétique et sur le plan phénotypique. Le terme même utilisé pour désigner l'autisme ne fait pas consensus. Comment en parler ? Faut-il employer le mot maladie, handicap, condition... ou fonctionnement spécifique ? Certaines personnes autistes revendiquent une forme d'intelligence différente des personnes qu'elles appellent « neurotypiques » et voudraient que la société reconnaisse leur neurodiversité. Elles s'inquiètent d'une tentation d'eugénisme, d'une éventuelle volonté de corriger ou de supprimer ce qui s'écarte de la norme ou d'une certaine conception de la perfection. Je les comprends et je défends leur revendication. Mais il ne faudrait pas que ces

revendications totalement légitimes éclipsent les tourments rencontrés par d'autres personnes autistes et leurs proches. À ceux qui présentent notamment des troubles associés sévères comme certaines formes de déficience intellectuelle ou d'épilepsie, il faut impérativement proposer des approches aussi diverses et variées que spécifiques pour répondre à l'ensemble des besoins de l'ensemble des personnes autistes. Ce n'est que par la mise à disposition d'une palette de moyens, scientifiquement encadrés, que l'on pourra répondre à l'individualisation des besoins et contribuer à l'amélioration de la qualité de vie telle que souhaitée par chaque personne autiste.

Je garde en mémoire un jeune autiste avec un trouble de l'attention et de l'hyperactivité qui a résumé avec grâce son état. C'était en 2021. Il était invité avec d'autres adolescents à un colloque à Glasgow organisé par Helen Minnis, professeure de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à l'Université de Glasgow (et une chanteuse extraordinaire !). La question lui a été posée : faut-il parler de maladie à propos de l'autisme ? « Je comprends la revendication de diversité mais quand je vais voir le médecin, je sais que je suis pour lui un patient et un malade. Cela ne me dérange pas », a-t-il répondu avec simplicité. Il acceptait le fait d'avoir un besoin spécifique.

Nos représentations de l'autisme ont pourtant progressé depuis vingt ans. Jusqu'à une date récente, les personnes autistes étaient adressées aux psychiatres, les personnes avec déficience intellectuelle aux généticiens et les épileptiques aux neurologues. Le monde médical et celui de la recherche travaillaient en silo, chacun de son côté. Aujourd'hui, les chercheurs ont compris qu'ils doivent adopter une approche pluridisciplinaire et qu'il leur faut travailler avec les personnes concernées, les personnes autistes elles-mêmes ou leurs parents et leurs aidants. L'autisme même n'est plus une catégorie figée, il a pris sa place parmi les autres troubles du neurodéveloppement. Rappelons-le : il existe aussi de nombreuses

personnes sans diagnostic établi mais qui rencontrent de grandes difficultés sur le plan de la communication, de l'interaction sociale et de leur adaptation pour construire le projet de vie de leur choix.

## *L'absolue nécessité d'intégrer toutes les facettes de l'autisme !*

Je pense vous avoir convaincus qu'il existe bien une composante génétique à l'autisme et que nous connaissons aujourd'hui mieux l'origine biologique de ce trouble. Quand j'ai commencé cette recherche, nous avions très peu de données à la fois sur le plan quantitatif et qualitatif. La première analyse que j'ai publiée au début des années 2000 portait sur 158 personnes autistes et 200 témoins. Vingt ans plus tard, en 2022, notre dernière publication porte sur 13 000 personnes autistes et 188 000 personnes de la population générale ! Mais une personne ne peut être réduite aux quatre lettres de son ADN. Alors que pour notre première étude nous avions des informations parcellaires sur le type d'autisme et sur la sévérité des atteintes cognitives des personnes, notre dernière étude contient de nombreuses données standardisées. En particulier, le questionnaire de communication sociale pour le dépistage du trouble du spectre autistique (SCQ, pour Sociale Communication Questionnaire) ou l'échelle des comportements répétitifs (RBS, pour Repetitive Behavior Scale) rendent compte de la diversité des manifestations de l'autisme chez les personnes concernées. Ainsi, on constate par exemple que les filles autistes obtiennent des scores de sévérité plus forts que les garçons pour les comportements d'automutilation.

Mieux, en avril 2012, Declan Murphy, psychiatre au King's College de Londres (Royaume-Uni), lance EU-AIMS (European Autism Interventions

- A Multicentre Study for Developing New Medications), le plus grand projet européen sur la recherche sur l'autisme qui inclut des psychiatres, des psychologues, des neurobiologistes moléculaires, des neuroscientifiques spécialistes de l'imagerie cérébrale, des généticiens... et des personnes autistes ! Le but est de trouver des caractéristiques biologiques (biomarqueurs) robustes pour des sous-groupes de personnes autistes afin de mettre en place des essais thérapeutiques ciblés. Des participants de tous les âges, du nourrisson à l'adulte, sont suivis par les équipes d'experts en psychiatrie (Tony Charman en Angleterre, Jan Buitelaar aux Pays-Bas, Richard Delorme en France), en psychologie (Eva Loth et Simon Baron-Cohen en Angleterre), en imagerie cérébrale (Emily Jones en Angleterre, Christine Ecker en Allemagne, Christian Beckmann aux Pays-Bas, Clara Moreau en France). Ce projet est reconduit en 2018 sous le nom AIMS-2-Trials et mon unité à l'Institut Pasteur a la charge d'analyser le génome complet des participants et de développer la grande base de données pour l'accueil toutes ces informations très hétérogènes (clinique, imagerie EEG, IRM, génétique) et leur partage avec les membres de consortium.

En effet, si nous manquions de données au départ, leur explosion aujourd'hui représente un défi majeur pour la recherche moderne. Il faut des efforts énormes de standardisation pour pouvoir les retrouver facilement, les analyser de manière appropriée et les partager en toute sécurité avec un grand nombre de chercheurs. J'ai la chance que l'Institut Pasteur soutienne ces projets hors norme et que nous ayons une direction des systèmes d'information qui regroupe des équipes exceptionnelles. Le directeur de ce département, Stéphane Fournier, et ces informaticiens nous ont permis, avec Florence Campana de mon unité de développer un environnement spécialisé (un datalake) nommé OWEY et techniquement innovant pour héberger la base de données de AIMS-2-Trials. Ils ont aussi créé des sites Web pour la collecte des données standardisées et sécurisées où les parents et les cliniciens répondent à des questionnaires, dont les

données nourrissent la recherche. La gestion et l'accès à ces données ont aussi accéléré la recherche.

## *L'importance d'une recherche participative*

Tout au long de ce livre, nous avons beaucoup parlé d'ADN et de synapses, mais très peu du quotidien des personnes autistes ! Et pour cause : la recherche n'a guère porté sur la qualité de vie. Les premières études étaient binaires, sans nuance. On était étiqueté « autiste », ou pas. Comment l'expliquer ? D'abord, par le manque de financement de la recherche, car la collecte de ces informations sur la qualité de vie est onéreuse ; par un frein éthique, ensuite, car la démarche peut être jugée intrusive ; mais surtout, par le fait qu'on estimait que cette connaissance du quotidien des personnes autistes n'était pas pertinente et que l'on pouvait s'en passer. Une fois, j'avais demandé à un directeur de recherche des informations complémentaires au sujet d'un participant pour lequel j'avais identifié une variation génétique. Il m'avait répondu : « Mais à quoi cela va te servir ? Tu as l'info s'il est autiste. » Nous avons avancé depuis, heureusement, mais nous avons encore du chemin à faire !

La recherche participative, qui implique l'ensemble des acteurs, mais aussi et surtout un changement d'approche et de mentalité, est aujourd'hui indispensable. Elle passe par trois étapes :

- **Étape 1. Un partage réciproque de savoirs.**

Pour codévelopper des projets de recherche, il faut avoir un socle commun de connaissances. Cette communication du savoir est encore trop souvent à sens unique : ce sont les chercheurs qui expliquent l'autisme à des personnes autistes et à leur famille. Il est indispensable que les chercheurs



communiquent leurs résultats, mais il faut que cela soit dans le cadre d'un véritable échange. Or l'expérience des personnes autistes et de leurs familles est quasiment toujours reléguée à quelques interventions à la fin des congrès, alors qu'une partie des chercheurs est déjà dans le train ou l'avion pour rentrer au labo. Je caricature à peine. À l'une des dernières conférences à laquelle j'ai participé, le panel d'associations de familles était la dernière session et il n'y avait aucun autiste sur la scène. Une maman témoignait qu'elle venait juste de refuser de participer à une autre conférence car les organisateurs lui avaient réservé un créneau de 15 minutes de parole, à partager avec toutes les associations, à la toute fin du congrès ! Je n'échappe pas à ce travers. Les rencontres que nous avons organisées ces dernières années étaient loin d'être parfaites sur ce plan.

Récemment, on observe qu'une plus grande place est accordée aux aidants. Tant mieux. Les personnes autistes et les familles sont de fait détentrices d'un savoir dit d'usage. On parle aussi de « savoir expérientiel » (expérience et expertise). Elles ont des perspectives uniques dans plusieurs domaines clés. Leur expérience et leur expertise sont d'autant plus importantes que les scientifiques ont souvent une représentation caricaturale de l'autisme, d'ailleurs parfois, et étonnamment, façonnée par les médias. C'était mon cas quand j'ai commencé ces recherches. En 2012, le label Grande Cause nationale avait été accordé à l'autisme. À cette occasion, une journaliste me proposait de débattre avec un psychanalyste. Comme je lui disais que ce serait plus instructif de faire intervenir un autiste, elle s'était exclamée : « Parce qu'ils parlent ! » Les temps ont heureusement changé ! Quand on a eu la chance de rencontrer des personnes autistes et leur famille, on sait combien ils nous font voir le monde autrement. Du fait de leur expertise, ils doivent être des acteurs à part entière de la recherche.

- **Étape 2. Définir ensemble les objectifs de la recherche.**

Je reprends souvent cette phrase du professeur de psychiatrie suédois Christopher Gillberg : « Le problème majeur des personnes autistes n'est

pas l'autisme mais tous les autres troubles qui y sont fréquemment associés : déficience intellectuelle, épilepsie, dysrégulations sensorielles, problèmes de sommeil, anxiété... » Cette reconnaissance à la fois de la diversité et des difficultés des personnes autistes est très importante. Comment les accompagner ? Quelle recherche entreprendre pour qu'ils aient une meilleure qualité de vie ? Les personnes autistes doivent-elles se caler sur les normes de notre société, ou est-ce à notre société de trouver des approches innovantes pour répondre le mieux possible à leurs besoins ? Le projet AIMS-2-Trials a mis en place un groupe de travail totalement dédié à ces problématiques : une équipe de Cambridge, coordonnée par Simon Baron-Cohen, travaille avec les « A-Reps », une quarantaine de personnes autistes autoreprésentantes et d'aidants de toute l'Europe, qui ont accepté d'apporter leurs points de vue sur le fait d'être autiste ou de s'occuper d'un proche autiste<sup>\*1</sup>. En 2022, les équipes de recherche enquêtent pour améliorer les politiques publiques en Europe et identifier des priorités. Les résultats de ces enquêtes destinés aux décideurs politiques européens permettront de mettre en place des appels à projet répondant aux priorités des personnes autistes.

- **Étape 3. Codévelopper des projets de recherche.**

Les personnes autistes et les familles ont des questions nouvelles et pertinentes, mais elles n'ont pas toutes la méthodologie pour y répondre de manière scientifique. Comment passer d'une intuition à un fait étayé par une étude bien construite et des résultats solides ? C'est à cela que nous avons à travailler. En 2023, quelques rares initiatives ont déjà vu le jour et je suis confiant sur le fait qu'elles devraient se multiplier dans l'avenir. Laurent Mottron, psychiatre à Montréal, a depuis longtemps inclus des personnes autistes dans son équipe de recherche : la chercheuse Michelle Dawson, elle-même diagnostiquée autiste à l'âge adulte, a obtenu sa thèse et écrit de nombreux articles en particulier sur l'importance de prendre en compte l'intelligence atypique des personnes autistes. Michelle (qui

m'appelle très amicalement « le Johnny Cash » de l'autisme car, comme ce chanteur, je suis souvent habillé en noir) s'emploie à faire reconnaître la diversité de l'autisme et travaille sur de nouvelles pistes pour mieux évaluer cette intelligence qui se situe hors norme. J'espère que petit à petit ce partenariat entre la sphère scientifique et les personnes autistes permettra de mieux comprendre toutes les facettes de ce trouble.

## *L'importance d'une société plus diverse et inclusive*

Qui ne désirerait pas que la société soit plus inclusive et plus respectueuse de la diversité ? Mais cette réalité se fait attendre. Cinq fois, depuis 2004, le Conseil de l'Europe a condamné la France pour discrimination à l'égard des enfants et adultes autistes. Défaut d'éducation, de scolarisation et de formation professionnelle : voyons cela en détail.

L'école ne fait pas toujours le bonheur des enfants neurotypiques et l'accès à l'université reste semé d'embûches pour les jeunes adultes. Mais c'est encore beaucoup plus compliqué pour les personnes autistes. Les causes de leur exclusion de l'école et de l'université sont nombreuses. Parmi celles-ci, on compte les particularités sensorielles et motrices, les problèmes de compréhension écrite comme orale et de communication verbale comme non verbale, les difficultés d'exécution et de planification, les soucis de communication sociale, l'anxiété face au changement des routines, les troubles du comportement variés. Si ces empêchements sont bien réels, la société de son côté manifeste un certain désintérêt et une intolérance vis-à-vis de l'autisme. Je trouve d'ailleurs que l'expression « scolarisation en milieu ordinaire » n'est pas appropriée. Il s'agit tout de

même du lieu où l'on acquiert des connaissances et où l'on apprend à vivre ensemble : cela n'a rien d'un milieu ordinaire !

Il est temps de passer à un milieu scolaire « extraordinaire », apte à accueillir tous les enfants dans leur diversité. Cela demande à la fois des moyens humains supplémentaires et des changements de mentalité et de nouvelles méthodes pédagogiques. La recherche doit trouver des réponses innovantes pour aider les personnes autistes, pour leur permettre de mieux réguler le flux d'informations sensorielles, notamment. Mais on ne peut pas demander aux personnes autistes seules de s'adapter pour passer par le trou de la serrure de l'école ! Tous les acteurs de l'école doivent prendre leur part dans cette transformation. Ils doivent aménager les salles de classe et l'emploi du temps pour mieux les accueillir. Les enseignants doivent utiliser des méthodes d'enseignement et d'évaluation des acquis plus proches des capacités cognitives des personnes autistes. Les élèves non autistes doivent être informés des particularités de fonctionnement des élèves autistes et apprendre à être plus respectueux de leurs différences. Il existe de très bons guides pour une meilleure inclusion à l'école, qui proposent des conseils simples : faire attention à toujours utiliser un langage explicite et concret, donner des consignes claires et simples même si elles semblent évidentes, établir des routines et prévoir plus de pauses que pour les enfants neurotypiques. Petit à petit, l'enfant autiste pourra s'entraîner à mieux comprendre les changements et composer avec eux. Ce travail doit se faire progressivement et de manière individualisée. Si dans un contexte d'inclusion scolaire l'un des buts recherchés est l'intégration dans une dynamique de groupe, cette dernière doit rester mesurée et ajustée à chaque élève autiste. Là encore, tous les moyens appropriés devront être mis à sa disposition, notamment avec des personnes qui l'accompagnent. Ces accompagnants d'élèves en situation de handicap (AESH) devraient recevoir une formation appropriée et être rémunérés décemment pour leur travail, à la fois complexe et magnifique. Malheureusement ce n'est

toujours pas le cas ! Il existe à tous les niveaux, de la primaire à l'université, des initiatives innovantes qui montrent qu'il est possible d'améliorer l'accès à l'apprentissage des enfants puis des jeunes adultes autistes.

L'une des plus belles initiatives que j'ai vu naître en France est le programme Aspie-Friendly qui engage des universités auprès d'étudiants autistes sans déficience intellectuelle. L'objectif est d'améliorer la qualité de leur parcours d'études dans l'enseignement supérieur et de les accompagner vers une insertion sociale et professionnelle. Ce projet a germé dans le cerveau de plusieurs personnes dont Josef Schovanec, qui depuis longtemps travaille à ce que les personnes autistes aient des accès à l'université et au monde du travail. Le projet a vu le jour à Toulouse en 2018, coordonné par Bertrand Monthubert<sup>1</sup>. Les équipes d'Aspie-Friendly abordent toutes les questions, depuis le travail avec les partenaires de l'Éducation nationale en amont de l'entrée à l'université jusqu'au suivi après l'obtention du diplôme, en passant par l'adaptation pédagogique, les outils numériques, l'accompagnement social et la formation. Lors du congrès de l'association Autisme Europe en 2019, j'ai eu la chance de discuter avec Bertrand Monthubert, qui m'a exposé les grandes lignes de son projet avec l'université de Toulouse. Alors que nous étions dans un café, il m'a même fait plancher sur une épreuve de mathématiques portant sur le calcul de la trajectoire d'un ballon de rugby ! Bertrand voulait que je me mette dans la peau d'un étudiant autiste. Il me montrait dans les moindres détails comment, si l'on ne faisait pas attention à la rédaction d'un simple énoncé d'examen, on pouvait mettre ce dernier en difficulté. Par exemple, un étudiant autiste allait pouvoir parfaitement faire le calcul mais pouvait être totalement bloqué si l'énoncé contenait la moindre ambiguïté. J'ai trouvé extraordinaire ce travail d'orfèvre !

Bertrand Monthubert précise qu'il est important de bien structurer les énoncés des examens en faisant attention au contexte, à formuler

explicitement les données du problème plutôt que de supposer qu'elles sont connues implicitement, et à éviter toute ambiguïté. « Certains sujets tentent de susciter l'intérêt de l'étudiant en plaçant l'énoncé dans des contextes censément sympas, au risque de conduire à des absurdités car les techniques utilisables par les étudiants peuvent être très simplificatrices par rapport à la complexité de la situation réelle. Pour un étudiant autiste qui cherche sans cesse à approfondir et à saisir les connaissances dans leur complexité, cela peut devenir très perturbant ! »

Comme le dit Bertrand Monthubert, ce succès vient de la prise en compte de « deux principes majeurs : le besoin d'une grande individualisation des parcours et des aménagements, et le besoin de formation sur l'autisme pour ceux qui sont en lien avec eux ». Ces nouvelles attitudes pédagogiques sont bénéfiques aussi pour les autres étudiants. « Agir pour l'autisme, c'est agir pour nous tous », dit encore son fondateur.

J'ai depuis reçu des retours très positifs des étudiants autistes eux-mêmes à propos du programme Aspie-Friendly. Josef Schovanec, écrivain, philosophe, voyageur et autiste lui-même, qui a beaucoup œuvré pour l'insertion des personnes autistes dans le monde du travail, a, dès le départ, loué cette initiative. Il met cependant en garde sur le danger que les lourdeurs administratives de l'université cassent ce type d'initiatives. Il rappelle qu'elles doivent rester centrées sur le devenir des étudiants et non sur celui des institutions.

L'accès à l'emploi, déjà complexe pour la population générale, l'est encore davantage pour les personnes autistes. En France, seulement 2 % des personnes autistes ont un emploi ! Même si, dans ce domaine, des initiatives heureuses ont été prises. L'entreprise Andros (les compotes...), par exemple, accueille des travailleurs autistes sur des temps partiels. Une douzaine de personnes autistes peu autonomes sont dans l'entreprise et obtiennent un CDI à mi-temps après 6 mois de période d'essai et

d'intégration. Jean-François Dufresne, le directeur général de 2006 à 2018, a un fils autiste, Luc, et il a fondé en 2015 l'association Vivre et travailler autrement (VTA). Celle-ci développe des dispositifs permettant l'autonomisation des adultes autistes par le travail, en proposant à des personnes atteintes de troubles modérés à sévères d'autisme un emploi en CDI en usine, un hébergement ouvert et des activités favorisant leur insertion et leur épanouissement au sein de l'entreprise. Aujourd'hui, le dispositif est déployé dans plusieurs grandes entreprises françaises et devrait permettre à plus de 120 adultes autistes de trouver un emploi en CDI, dans les deux ans à venir <sup>\*2</sup>.

Dans ce développement consacré à l'accès à l'emploi des personnes autistes, je veux prendre le cas particulier de la recherche, à titre d'exemple. Les qualités de communicant y sont devenues essentielles. Le métier de chercheur est passionnant mais les voies d'accès sont semées d'embûches. Voyez plutôt : après cinq ans d'études à l'université, on enchaîne par une thèse de science qui dure au minimum trois ans puis par un ou plusieurs stages postdoctoraux de deux à trois ans souvent dans des laboratoires de recherche à l'étranger. On passe ensuite des concours pour entrer dans un institut de recherche (CNRS, Inserm, université...). Ces concours sont basés sur un rapport écrit qui doit présenter les résultats que l'on a déjà obtenus et le projet de recherche que l'on envisage. Si l'on est retenu, il faut alors passer un oral devant un jury composé de chercheurs. Et si l'on réussit cette ultime épreuve, on décroche un premier emploi stable... après plus de dix ans d'études. On peut aisément s'imaginer qu'un tel parcours va exclure beaucoup de candidats, non qu'ils manquent de talent ou de créativité, mais parce qu'il faut avoir les reins solides sur le plan économique et tenir le coup mentalement <sup>\*3</sup>. La moindre difficulté représente un obstacle infranchissable, notamment pour les personnes autistes.

De plus, une part essentielle est faite à la communication. Ainsi, le concours, mais aussi l'écriture des articles scientifiques mettent l'accent sur

la qualité de la transmission. On doit avoir une histoire à raconter. Cette évolution des sciences n'est pas critiquable en soi (surtout si l'histoire racontée reste fidèle aux résultats...) mais elle tend à exclure des personnes autistes ou ayant des traits autistiques qui manquent d'aisance pour exposer leurs résultats.

Tout cela est regrettable, car la recherche est un métier où les personnes autistes peuvent pourtant s'épanouir. Le psychiatre Hans Asperger disait que « pour réussir en art et en science, une touche d'autisme est essentielle » : capacité à se focaliser sur des thèmes *a priori* complexes, anecdotiques et dérisoires ; volonté d'établir des règles, opiniâtreté à être précis et d'une rigueur extrême. Or, dans ce contexte d'hypercommunication, de nombreux étudiants autistes sont à la peine, alors que le cœur du métier est avant tout de chercher... et de trouver ! En 2022, j'étais membre d'un jury qui décernait un prix scientifique. L'évaluation des dossiers incluait une note sur la qualité de la communication du candidat. Je juge cela excessif : même s'il faut savoir communiquer ses résultats, il ne faudrait pas que ce critère désavantage des scientifiques par ailleurs talentueux. Naturellement, le domaine de la recherche est un cas très particulier. Toutes les personnes autistes n'ont pas vocation à devenir chercheur... Mais il illustre bien la tendance générale du monde du travail à freiner l'insertion professionnelle des personnes autistes.

Après ces considérations générales sur l'évolution de notre société, je veux revenir aux initiatives pour aménager l'école, l'université ou le monde du travail qu'il faut saluer. Elles sont favorables aux personnes autistes, et aux personnes sans diagnostic établi qui peinent dans un système trop rigide. Mais comme le souligne Stéf Bonnot-Briey, fondatrice de l'association PAARI (Personnes autistes pour une autodétermination responsable et innovante) : « Ces mesures justifiées par des particularités individuelles passent aux yeux de certains comme des inégalités de traitement, une stigmatisation voire une discrimination ou un privilège non

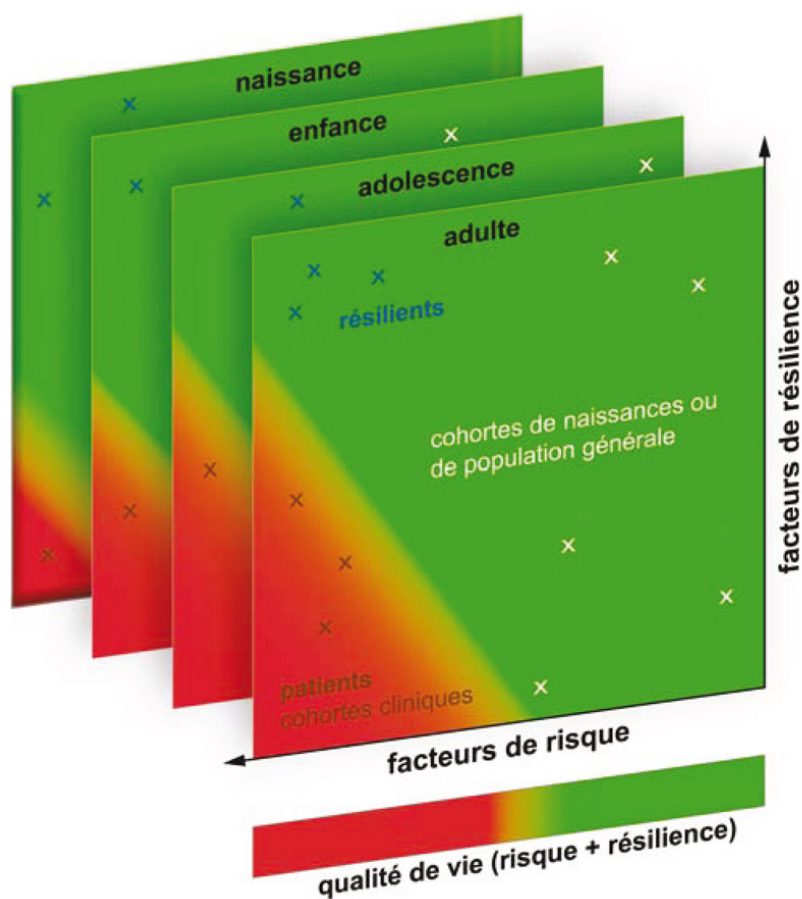


justifié. Or c'est tout le contraire ! » Ces aménagements sont en fait la première reconnaissance de nos différences : « Ce n'est pas parce que tu es différent de moi que tu as moins de valeur. » Et surtout, ces mesures d'accompagnement aident les personnes à réaliser leur projet de vie.

Stéf Bonnot-Briey précise : « Un des exemples représentatifs de ces mesures est sans doute celui de l'octroi d'un bureau individuel. À une époque où la rentabilisation des locaux s'associe à la mode des *open spaces*, octroyer à une personne autiste un espace qui lui est propre est souvent déjà vu par une majorité de ses collègues comme un privilège. D'autres pourront y voir une manière de l'exclure du groupe et considéreront donc cet aménagement comme contre-productif dans le cadre d'une démarche d'inclusion. À l'exception d'éventuels collègues déjà sensibilisés, personne n'y percevra une condition *sine qua non*, pour une majorité de personnes autistes, à pouvoir se mobiliser cognitivement et se réguler sensoriellement. En effet, si l'on considère qu'à différents degrés, les stimulations sensorielles environnantes comme des sons, des lumières, des odeurs [...] peuvent venir parasiter le traitement de l'information chez la personne autiste, on comprendra aisément que l'environnement de travail n'est pas un critère secondaire, mais primordial dans le cadre d'un accès et d'un maintien dans l'emploi. En intervenant, on ne fait donc preuve ni d'inégalités de traitement, ni de stigmatisation, ni de discrimination, on met juste en œuvre l'égalité des droits et des chances dans le cadre d'un parcours professionnel. »

## *Le projet européen Risque, résilience et diversité développementale en santé mentale (R2D2-Mental Health)*

Les projets de recherche en médecine sont souvent basés sur l'équation : Risque = Diagnostic. L'objectif a le mérite d'être simple et précis : identifier des facteurs de risque en examinant des patients ayant reçu un diagnostic précis. Les diagnostics sont définis dans les manuels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), tels que la classification internationale des maladies (*CIM*), ou pour la psychiatrie le fameux *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et des troubles psychiatriques* (*DSM*). Or, si cette équation simple a permis aux chercheurs d'identifier avec succès de nombreux facteurs de risque ainsi que des traitements efficaces, on sait maintenant qu'il faut la moduler pour mieux prédire les trajectoires individuelles et proposer des accompagnements personnalisés. Nous avons vu que parfois les mêmes causes ne produisent pas les mêmes effets, notamment pour des conditions aussi complexes que l'autisme. Pour explorer cette approche plus intégrée, je coordonne depuis septembre 2022 un nouveau projet européen intitulé Risque, résilience et diversité développementale en santé mentale (en anglais Risk, Resilience and Developmental Diversity in Mental Health) ou « R2D2-Mental Health » qui inclut 20 institutions en Europe, en Israël et en Australie. Ce projet ajoute plusieurs éléments à l'équation classique Risque = Diagnostic ([figure 16](#)).



**Figure 16. L'équilibre des facteurs de risque et de résilience.**

À chaque étape de sa vie, un individu est exposé à un certain niveau de risques (par exemple être porteur de variations génétiques délétères, être né grand prématuré...) qui peut réduire sa qualité de vie. Certains n'ont pas une « résilience » suffisante : ils vont développer un trouble et avoir une mauvaise, voire très mauvaise, qualité de vie. D'autres, au contraire, vont avoir un niveau de « résilience » qui les protège de cela. Le projet R2D2-Mental Health vise à identifier à la fois les facteurs de risque et les facteurs de « résilience » qui vont influencer la trajectoire développementale des personnes. Nous avons effectué un changement de paradigme important, ce n'est pas le *risque d'être autiste* que l'on va étudier mais le *risque d'avoir une mauvaise qualité de vie*. Les projets de recherche médicale sont effectués sur des cohortes cliniques de patients focalisées sur l'identification des facteurs de risque. Or on sous-estime le nombre de personnes exposées à un fort risque, mais qui ne souffrent pas des effets associés à ces risques. R2D2-MH va à la fois étudier ces « résilients » et cocréer avec des personnes autistes ou diagnostiquées avec un trouble de l'attention et de l'hyperactivité de nouvelles mesures de la qualité de vie qui prennent en compte le fait que la diversité développementale est la norme. Il est en effet

plus pertinent de connaître ce qui fonctionne chez une personne que de dresser une liste de tout ce qui ne fonctionne pas.

## Risque + Résilience

Le premier ajout du projet R2D2-Mental Health est celui de la *résilience*, définie ici comme la capacité d'une personne exposée à un risque à ne pas en subir les effets négatifs. Actuellement, la médecine est centrée sur le risque car elle travaille principalement avec des patients, ceux qui ont développé une maladie ou un handicap. Nous avons tendance à oublier qu'il existe des personnes exposées au même niveau de risque et qui s'en sortent plutôt bien ! Nous n'avons quasiment pas d'informations sur ces personnes qui nous permettraient d'identifier certains mécanismes de résilience. R2D2-Mental Health a ainsi vocation à investiguer tout type de facteurs de risque et de résilience pour les troubles du neurodéveloppement. Le projet se concentre sur deux risques très précoces : le fait d'être porteur d'une mutation génétique et le fait d'être né prématuré. Nous avons vu que le risque génétique est relatif et que certaines personnes dites « résilientes » ne développent pas de symptômes bien qu'elles soient porteuses de mutations délétères pour la fonction d'un gène (rappelez-vous : c'est ce que l'on appelle la « pénétrance incomplète » d'une mutation). La prématurité touche 5 à 18 % de la population selon les pays<sup>2</sup> et environ 25 % des enfants nés très prématurés (à moins de 32 semaines de gestation) connaissent des problèmes persistants de santé mentale<sup>3</sup> : inattention, anxiété et problèmes socio-émotionnels<sup>\*4</sup>. Il faut donc les détecter au plus vite. Pour autant, 75 % des enfants prématurés échappent à ces difficultés. Pourquoi ? Nous avons encore trop peu d'informations sur les facteurs de résilience qui ont permis à cette majorité d'enfants de neutraliser le risque que représente la prématurité. Pour la première fois à une échelle européenne, R2D2-Mental Health explore ces facteurs de résilience

génétiques (car s'il existe des variations génétiques à risque, il existe aussi des variations qui jouent un rôle protecteur) et environnementaux (on sait combien l'environnement socio-économique peut influencer sur la sévérité des troubles et la qualité de vie...).

## Diversité développementale + Santé mentale

Les diagnostics définis par la *CIM* ou le *DSM* sont importants mais ils ne doivent pas être les uniques références de nos recherches. Il faut le rappeler : en génétique, la diversité est la règle. Quel que soit le trait phénotypique, on observe une diversité développementale. Elle est normale ! C'est l'absence de diversité qui serait anormale. Les particularités sont une richesse. Le projet R2D2-Mental Health prend ainsi en compte cette diversité développementale à la fois sur le plan statistique<sup>\*5</sup> et sur le plan de l'inclusion sociale. Kristien Heins de l'Université d'Anvers en Belgique et Sven Bolte de l'Institut Karolinska en Suède, travaillent avec des adolescents et des adultes autistes, TDAH ou nés prématurés. L'objectif est de développer avec eux des questionnaires d'évaluation plus pertinents sur les facteurs de risque et de résilience qui ont eu une influence chez eux et pour établir de nouvelles mesures de la qualité de vie. Ces questionnaires seront intégrés avec d'autres (notamment ceux de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé – ICF) dans un portail digital. Au terme de ce projet, les familles pourront, avant même la première rencontre avec les aidants, les informer à la fois des difficultés et des compétences de leur enfant. En somme, nous réinventons un peu ce qu'a vécu Leo Kanner en 1943 quand il a reçu une lettre de 33 pages du père de Donald T. décrivant dans les moindres détails les comportements de son fils. Mais nous proposons de la faire en format numérique, sous forme de questionnaire, et pour tous les enfants ! Ce portail sera un premier lieu

virtuel qui permettra un véritable échange entre les enfants, la famille et les aidants.

**Pour en savoir plus...**  
**La classification internationale**  
**du fonctionnement du handicap et de la santé**  
**(ICF)**

Les questionnaires que le projet R2D2-MH mettra en place seront utilisés avec d'autres y compris ceux de l'OMS sur la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (ou ICF<sup>4</sup>). L'ICF vise à comprendre le bien-être des individus dans un cadre dynamique, en évaluant les personnes autistes ou avec troubles du neurodéveloppement dans leur globalité. Comparée aux autres systèmes de classification (*CIM*, *DSM*), qui sont déterministes, catégoriels et axés sur le déficit, l'ICF souligne l'importance de l'expérience vécue du handicap et des aptitudes dans différents contextes et met l'accent sur les perspectives individuelles. Le cadre de l'ICF permet d'identifier des actions concrètes pour améliorer les opportunités (et la résilience) des individus. Dans le cadre de l'ICF permet aussi d'harmoniser les points de vue médicaux qui peuvent sembler inconciliables avec le paradigme de la neurodiversité.

Pour compléter l'ancienne équation  $\text{Risque} = \text{Diagnostic}$ , nous travaillons donc plutôt sur la suivante :

$\text{Risque} + \text{Résilience} = \text{Diversité développementale} + \text{Santé mentale}$ .

Cette approche doit nous permettre de mieux comprendre les trajectoires individuelles et d'apporter des accompagnements innovants. Cette équation est propre à chaque personne et, en retour, chaque personne contribue aux séries statistiques dont on peut tirer des enseignements robustes et utiles à tous. Être unique, comme tout le monde.

# Conclusion

J'espère que le chemin parcouru au cours de la lecture de ce livre n'a pas été trop fastidieux, ni trop décevant. En 2023, nous n'avons toujours pas toutes les réponses à nos questions et encore peu d'accompagnements peuvent se prévaloir d'une efficacité scientifiquement prouvée. Beaucoup d'enfants et d'adultes autistes, ainsi que leurs parents, ont la vie dure. Les personnes autistes vivent en moyenne vingt ans de moins que la population générale et elles demeurent en marge de la société (l'épilepsie et le suicide sont deux causes de mortalité plus importantes chez les personnes autistes).

Quand j'entends dire que « c'est quand même mieux maintenant qu'avant », j'invite néanmoins ces commentateurs à demander aux personnes autistes et aux familles ce qu'elles en pensent. Elles connaissent encore des situations intolérables et il leur faut toujours se battre rien que pour faire respecter leurs droits fondamentaux (l'accès à la santé, à l'école et au travail). Les parents en particulier s'inquiètent du devenir de leur enfant quand eux-mêmes ne seront plus là. Face à ce constat, je comprends certaines critiques : « Avant de séquencer nos génomes, commencez par répondre à nos attentes légitimes. Donnez-nous des places à l'école et au travail. » Aménageons le quotidien, d'abord. Une maman m'a dit un jour : « Si vous faites une pilule pour que mon enfant ne soit plus autiste, je l'utiliserai sûrement mais pour l'heure, ce qui m'importe est d'être certaine qu'il a passé une bonne journée. »

Tout au long de ce livre, de l'échelle des molécules à celle des comportements, je vous ai transmis nos connaissances sur les origines génétiques de l'autisme. Nous avons vu que, contrairement à ce que l'on pouvait penser, la majorité des variations génétiques associées à l'autisme ne sont pas spécifiques aux personnes autistes. Elles sont bien présentes chez chacun de nous, mais de manière moins intense. La génétique nous permet aujourd'hui de déceler mieux et plus tôt si une personne présente un risque de rencontrer des difficultés dans un environnement donné. Cette situation potentielle de vulnérabilité peut prendre des expressions extrêmement variables de trajectoire développementale et donc de parcours de vie. Le handicap ne doit pas être considéré comme une fatalité car il pourra dans certains cas être modulé ou même devenir une force, une nouvelle manière de voir le monde. Je suis de nature très optimiste (probablement la résultante d'un mélange de variations génétiques, de rencontres humaines et de hasards !). La route est encore longue, mais nous avons toutes les raisons d'espérer un grand nombre d'améliorations de la qualité de vie des personnes autistes.

- **Une meilleure reconnaissance de la diversité de l'autisme et... de l'humanité.**

Le cerveau humain aime à raisonner en utilisant des catégories bien distinctes. « Être ou ne pas être autiste : telle est la question. » Cette vision catégorielle et simplificatrice a construit toute la médecine et la recherche. Il y a donc des spécialistes de l'autisme, des spécialistes de la déficience intellectuelle, des spécialistes de l'épilepsie et ainsi de suite. Or, du point de vue du généticien, il est clair que les gènes se moquent bien des catégories dictées par le *DSM* et qu'ils n'ont jamais lu ce manuel ! Des initiatives comme celle du professeur de psychiatrie suédois Christopher Gillberg, ESSENCE<sup>\*1</sup>, vont dans le bon sens. Elles invitent à examiner les enfants en mesurant leurs caractéristiques propres (leurs talents et leurs difficultés) plutôt qu'en essayant de les faire rentrer dans les silos des catégories



psychiatriques. Reconnaître qu'il existe dans la population une continuité des capacités individuelles à apprendre et à communiquer avec les autres ne doit pas pour autant aboutir à une stigmatisation des personnes en difficulté. Au contraire, cette connaissance doit permettre de créer le plus tôt possible de nouvelles opportunités pour une meilleure qualité de vie.

Il est temps de changer de point de vue sur le génome. D'abord, le génome idéal n'existe pas, tout comme il n'existe pas de synapse, de cerveau ou de personne idéaux. La diversité est la règle. Rappelez-vous, on compte en moyenne plus de 3 millions de variations génétiques entre deux individus ! Aujourd'hui, des sociétés privées proposent même de séquencer notre génome<sup>\*2</sup>. Si on peut s'inquiéter de l'usage qu'elles pourraient faire de ces données génétiques, ces informations vont bousculer l'idée de catégories bien définies au sein de l'espèce humaine. Pour autant, le tout-génétique est aussi peu fondé que le tout-environnemental. Nous avons vu que les variations génétiques s'expriment différemment selon le contexte génétique et selon l'environnement dans lequel la personne évolue. Sans compter les phénomènes aléatoires qui font que des jumeaux au sein d'une même famille ne seront jamais tout à fait identiques !

Gardons-nous aussi de confondre groupe et individu quand nous utilisons des résultats génétiques. En 1865, dans son *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Claude Bernard prévient que « l'emploi des moyennes en physiologie et en médecine ne donne le plus souvent qu'une fausse précision aux résultats en détruisant le caractère biologique des phénomènes ». Voyez vos amis ! Ne se situent-ils pas tous assez loin de la « moyenne » ? De mon point de vue, un pays qui prendrait pour norme un niveau moyen de « neurotypie acceptable » serait un véritable cauchemar. Permettre aux personnes en situation de handicap d'accéder à une certaine autonomie requiert des efforts de part et d'autre. Il n'y a pas de raison d'imposer aux personnes autistes de faire toute la distance qui les sépare du Neurotypistan<sup>\*3</sup>. Les neurotypiques doivent faire une partie du chemin dans

leur direction. S'il est tout à fait possible que le cerveau puisse apprendre seul et résoudre des problèmes complexes, notre société a besoin d'une intelligence collective où chaque individu, où qu'il se situe, confronte son modèle interne du monde à celui des autres. Comme le dit si joliment Jean Luc Godard : « Il faut savoir dire “nous” pour dire je. » La recherche sur l'autisme en particulier tend de plus en plus vers un modèle façonné par de nombreuses connaissances.

- **Un travail de plus en plus collaboratif et multidisciplinaire.**

Nous n'aurions jamais pu faire ces découvertes seuls. La génétique se tient au cœur d'un incessant va-et-vient d'échanges et de confrontations entre scientifiques. Les avancées ont concerné tous les domaines. La psychologie et la psychiatrie cernent et quantifient de plus en plus finement les phénotypes et les symptômes. L'imagerie permet de repérer les activités cérébrales des neurotypiques et des neuro-atypiques. Les bases de données ont crû de façon exponentielle, permettant de fructueuses comparaisons. Pour rappel, lors de nos premiers travaux, nous disposions des données de 148 personnes autistes et de 200 témoins. Notre dernière étude, en 2022, s'appuie sur 13 000 personnes autistes et 288 000 témoins ! Dans quelques années, nous aurons certainement des études sur des millions de personnes !

Si riches soient-ils, les traits catégoriels (autiste vs non-autiste) ne suffisent pas à cerner une personne. Il est inutile voire dangereux de réduire la personne à ces quelques lettres de l'ADN, sans prendre en compte son environnement. Tout le travail de recherche s'emploie à embrasser l'ensemble des facettes de l'autisme et des contextes individuels.

- **Une meilleure reconnaissance des maladies somatiques et des progrès dans les accompagnements.**

Les médecins sont mieux formés à détecter les affections somatiques des personnes autistes qui en souffrent sans savoir s'en plaindre. Les variations génétiques en cause dans ces symptômes sont de mieux en mieux connues, telles celles associées à une forte réduction des capacités

cognitives, à des risques élevés d'épilepsie ou à des troubles du sommeil. Clarifier la fonction des gènes en cause lorsque c'est le cas permet de cibler des interventions qui pourront améliorer la santé et la vie quotidienne des personnes autistes et de leurs proches. Identifier les gènes pour proposer le meilleur « environnement » possible, sinon pour soigner, tel est mon credo. Je définis l'environnement au sens large, qui inclut tout ce qui n'est pas génétique, des traitements médicamenteux jusqu'au cadre de vie. Sur le front des médicaments, nous avons encore peu de succès, sinon la mélatonine administrée pour réguler les problèmes de sommeil de certaines personnes autistes. De nombreux essais sont en cours. Côté cadre de vie, de nouvelles approches tentent de répondre au flux difficilement gérable d'informations sensorielles, à l'anxiété du changement, à la difficulté de prédire le monde qui les entoure, autant de traits qui caractérisent les personnes autistes. Ces accompagnements sont progressivement mieux ajustés, grâce aux personnes autistes et à leurs familles qui contribuent aux travaux en partageant leurs expériences et leurs expertises.

- **Une leçon de vie par les personnes autistes et leurs familles.**

Dans un roman poignant, l'acteur Samuel Le Bihan témoigne de l'amour qu'il porte à son enfant autiste mais aussi des difficultés qu'il vit au quotidien, à l'instar de centaines de milliers d'autres familles<sup>1</sup>. Laurent Savard, comédien et auteur du livre intitulé *Gabin sans limites, un amour de fils autiste*, raconte avec beaucoup d'humour et d'amour les différentes étapes de la découverte de l'autisme de son fils, et les soucis de relégation : « Depuis septembre, l'école est finie / Ça s'est terminé par une CLIS, classe d'inclusion scolaire / La CLIS était une CLES / E pour Exclusion<sup>2</sup>. » Tout comme eux, Sandrine Roche-Blouin décrit la vie hors norme de sa famille, à partir de la naissance de son deuxième fils, affecté du syndrome de Phelan-McDermid, une forme génétique connue d'autisme : « tempêtes, rivières de larmes, grands fous rires aussi<sup>3</sup> ».

Je n'ai pas la place de citer tous ces livres qui sont de véritables leçons de vie. Ces parents que l'on condamnait hier encore comme étant à l'origine des difficultés de leur enfant sont en vérité son meilleur soutien. L'amour dont ils font preuve déborde le cadre familial. Ces parents font aussi preuve d'une formidable solidarité entre eux. Ils se regroupent en associations. Ils ouvrent des lieux de vie et d'accueil pour leur progéniture, ils créent des fondations pour faire reconnaître leurs droits et soutenir la recherche. Florent Chapel, directeur d'une agence de communication et père d'un garçon autiste, a fondé le site Autisme Info Service<sup>4</sup>, qui permet de vaincre l'isolement en proposant des liens utiles à destination des personnes autistes pour un meilleur parcours de soins et d'éducation. Rappelez-vous aussi l'importance de Lorna Wing, maman d'une fille autiste, qui a révolutionné par ses recherches notre vision de ce trouble. En France, Catherine Milcent a fondé en 2021 un institut médico-éducatif, Les Petites Victoires. Elle a été une des pionnières de la mise en place de méthodes comportementales pour accompagner les personnes autistes. Geneviève Deprez et Églantine Éméyé ont fondé respectivement les associations Les Amis d'Arthur et Un pas vers la vie pour leurs enfants et ceux des autres ! Danièle Langlois, présidente d'Autisme France en 2022, s'est battue pour que son fils autiste ne vive pas à l'hôpital. Christine Meignien, présidente de la fédération française Sésame Autisme<sup>5</sup>, œuvre pour un accompagnement des personnes autistes par l'accès au travail. Avec toutes leurs équipes, ces femmes sont des battantes qui font avancer les droits des personnes autistes.

Les personnes autistes sont aussi de plus en plus visibles par le truchement d'acteurs de Hollywood ou de communicants pour parler à leur place ! J'ai l'honneur d'être un membre Aspie-Friendly<sup>\*4</sup> et d'une magnifique association nommée PAARI (Personnes autistes pour une autodétermination responsable et innovante). Créée en 2017, cette dernière réunit des personnes autistes qui participent à l'autodétermination et la qualité de vie de toute personne concernée par l'autisme. Ils souhaitent

« faire écho, et non prendre la parole au nom de tous » et favorisent l'expression d'un maximum de personnes autistes. Ils demandent qu'on les considère comme des citoyens à part entière et revendiquent d'être acteurs des décisions qui les concernent. Stéf Bonnot-Briey, membre fondateur, catalyse l'énergie de cette association et des chercheurs ! Natacha Eté, l'une des coprésidentes, a créé un excellent site Web pour accéder à la vulgarisation d'articles scientifiques sur le sujet<sup>6</sup> : comprendre l'autisme. J'ai souvent mentionné Josef Schovanec, que j'ai croisé pour la première fois très brièvement en France dans un bus anglais pour une journée de l'association d'Asperger Aide<sup>7</sup>, puis plus longuement dans le train quand nous allions à une conférence en Suisse. Nous avons parlé autisme bien sûr, mais aussi chamanisme, un sujet sur lequel il travaillait. Ses ouvrages témoignent d'une autre vision du monde. Lisez-les ! L'univers qu'il partage avec nous est si singulier et pourtant si proche...

Je voudrais conclure mon livre avec le souvenir d'une présentation faite par Tristan Yvon, un jeune autiste paysagiste, très actif sur le plan associatif. Il est l'aîné de jumeaux (un frère et une sœur) autistes qui connaissent des difficultés majeures. Lors d'une conférence d'Autisme Europe en 2019, devant un vaste public venu de tous les pays, Tristan a raconté avec humour le quotidien épuisant vécu par sa famille et lui. Son témoignage était bouleversant. Il a conclu en s'interrogeant : « Qui s'occupera des jumeaux plus tard ? [...] Mes enfants, si j'en ai, vivront-ils le même calvaire ? » Ses questions se sont gravées dans ma mémoire. Il exprimait les craintes d'une stigmatisation des personnes autistes et il en appelait à une meilleure sensibilisation de la société à leurs tourments et à ceux de leurs proches. Il a aussi demandé aux chercheurs de se hâter de trouver comment accompagner et faire progresser les personnes autistes les plus en difficulté et comment soulager les familles. Il réclamait une mobilisation de toute la communauté que nous formions.

J'espère vous avoir convaincus qu'il n'y a pas « eux » et les « autres ». Nous sommes tous des expressions de la diversité génétique et environnementale. Il n'y a pas de génome unique. Il n'y a pas de génome idéal. Si l'autisme est un défi pour la science, il est d'abord une injonction à reconnaître cette diversité et l'infinie variété des représentations du monde qui lui est associée, cette appréhension du monde propre à chacun d'entre nous.

# Annexes

## ANNEXE I

# Les tests : diagnostiquer l'autisme aujourd'hui

Après plus d'un siècle de tâtonnements pour circonscrire les troubles autistiques, nous disposons aujourd'hui d'un cadre relativement fiable. Le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)* de l'Association américaine de psychiatrie sert de référence commune aux scientifiques. Édité aux États-Unis, il est régulièrement remanié en fonction des résultats de la recherche<sup>\*1</sup>. L'autisme infantile apparaît pour la première fois dans l'édition de 1980 (*DSM-III*). Il est défini alors comme appartenant aux troubles envahissants du développement (TED). Dans l'édition suivante parue en 1994 (*DSM-IV*), l'autisme infantile est rebaptisé « trouble autistique » mais il reste inclus dans les TED, au côté du « syndrome d'Asperger ».

Pour la cinquième édition (*DSM-5*) de 2013, toujours en vigueur en 2023, on parle désormais du « trouble du spectre autistique » (TSA), l'expression proposée par Lorna Wing des décennies auparavant pour coller à l'hétérogénéité clinique de l'autisme. La notion de « spectre autistique », rappelons-le, rend compte d'un continuum de symptômes présents à des degrés divers chez les personnes autistes. En matière de communication sociale, par exemple, plusieurs cas de figure existent, d'une certaine difficulté à interpréter les comportements d'autrui et à entrer en relation



avec eux, à l'isolement total. Dans cette dernière édition, le *DSM-5* ne retient plus que deux critères : les déficits de la communication sociale et les comportements répétitifs et intérêts restreints. Les troubles du langage, troisième pilier de la triade de Lorna Wing, sont désormais intégrés au critère des troubles de la communication sociale. Les particularités sensorielles sont rangées dans les comportements répétitifs et intérêts restreints.

## *Les outils diagnostiques, indispensables à la recherche*

Les descriptions et les mesures de plus en plus précises des symptômes de l'autisme sont des données essentielles pour identifier les besoins spécifiques de la personne et ajuster les accompagnements. Ces informations, qui sont en partie le reflet de différences biologiques complexes, alimentent les recherches des neuroscientifiques et des généticiens.

## Les tests les plus utilisés sont encore perfectibles

L'évaluation de l'autisme repose sur des entretiens avec les parents et une observation clinique de l'enfant. Les psychologues ou psychiatres sont formés à ces exercices. L'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) a été développé par Michael Rutter, Ann LeCouteur et Catherine Lord. Cet entretien standardisé est mené auprès des parents et comporte environ 50 questions. Il dure entre une heure et demie et trois heures et reprend les trois axes énoncés en son temps par la psychiatre Lorna Wing : les

interactions sociales, la communication verbale, la communication non verbale et les intérêts restreints et les stéréotypies. Il est donc exclusivement centré sur le trouble autistique *per se*. Les réponses des parents sont codées numériquement (0 : le comportement est absent ; 1 : le comportement est présent mais peu sévère ; 2 : le comportement est clairement anormal ; 3 : le comportement est anormal et très sévère). À partir des réponses des parents, l'algorithme de l'ADI calcule des scores totaux et le diagnostic d'autisme est posé uniquement lorsque les scores dans les quatre domaines atteignent ou dépassent certains seuils : 10 pour les interactions sociales, 8 pour la communication verbale, 7 pour la communication non verbale et 3 pour les comportements restreints et répétitifs.

Cette évaluation est complétée par l'Autism Diagnostic Observation Schedule-2 (ADOS-2), filmée, qui dure entre 40 et 60 minutes. L'enfant ou l'adulte évalué doit effectuer une série de tâches en présence d'un examinateur. Ces tâches varient en fonction de la maîtrise du langage de l'enfant. Dans les modules 1 ou 2 – absence ou quasi-absence de langage –, l'examineur demande à l'enfant comment il s'appelle, note la présence d'un sourire, évalue comment il joue avec des bulles de savon. Les modules 3 ou 4 – maîtrise du langage – proposent davantage de jeux interactifs, ainsi que des activités d'évaluation des démonstrations d'empathie ou des commentaires sur les émotions d'autrui. Seuls les adolescents et les adultes non verbaux ne peuvent pas être évalués avec l'ADOS-2. À la fin du test, l'enfant obtient un score, comme pour l'ADI.

Ces deux tests, ADI-R et ADOS, sont considérés comme les *gold standards* du diagnostic de l'autisme. Mais ils sont souvent critiqués à cause de leur durée et de leur coût. La formation des examinateurs n'est pas disponible dans tous les pays et, quand elle l'est, elle est longue et chère. Enfin, ces tests ne sont pas totalement fiables ! Des patients diagnostiqués par des cliniciens experts dans le domaine peuvent passer sous le radar de ces *gold standards* et d'autres, être considérés comme personnes autistes

par l'algorithme de l'ADI-R alors que le diagnostic ne fait pas consensus parmi les cliniciens.

## Les tests autres de l'autisme : DISCO, SCQ et CARS

De leur côté, Lorna Wing et Carole Murray avaient développé le Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO<sup>\*2</sup>), un test qui évalue plus largement la personne, au-delà de ses troubles autistiques. Plus on recueille d'informations sur les difficultés et les îlots de compétences de la personne, mieux on peut répondre à ses besoins et adapter l'accompagnement. Le DISCO comporte d'ailleurs une section dédiée au jugement du clinicien, où il évalue notamment l'imagination sociale de l'intéressé (par exemple son incapacité à faire semblant dans le cadre de jeux avec d'autres enfants), un aspect important pour Lorna Wing. Malheureusement, le DISCO est moins utilisé que l'ADI-R.

Le Social Communication Questionnaire (SCQ<sup>\*3</sup>) est également fréquemment utilisé. Il est basé sur l'ADI mais est beaucoup plus court à administrer. La Childhood Autism Rating Scale (CARS) est une autre échelle à laquelle on a recours pour évaluer des traitements lors d'essais cliniques. Elle a la particularité d'intégrer les rapports des soignants et l'observation directe du psychologue ou du psychiatre. La CARS se remplit en 5 à 10 minutes, sans compter le temps consacré à la collecte des informations.

Tous ces outils ont leur sensibilité et leur spécificité, mais aucun n'est sûr à 100 %<sup>\*4</sup>. Il faut qu'une équipe d'experts (psychiatres, neurologues, orthophonistes) ait collectivement la dernière main pour poser le diagnostic d'autisme. Toutefois, comme ces outils d'évaluation utilisent un socle de critères diagnostiques standardisés et communs, ils sont précieux pour comparer les travaux de recherche entre eux.

## *La notion de seuil*

À la suite de Lorna Wing, les chercheurs ont travaillé sur le spectre autistique, montrant que les troubles qui le caractérisent sont présents à des degrés divers dans la population générale. Les psychologues disposent aujourd'hui de questionnaires pour estimer ce degré de traits autistiques : le quotient autistique (*Autism Quotient* ou AQ) élaboré par Simon Baron-Cohen et ses collègues en 2001 à l'Université de Cambridge (Angleterre), et l'échelle de réponse sociale (*Social Responsiveness Scale* ou SRS) développée par John Constantino et ses collègues en 2003 à l'Université de Washington dans le Missouri (États-Unis). Ces tests mesurent où la personne se situe sur l'échelle de réciprocité sociale, depuis le déficit profond jusqu'à des habiletés supérieures à la moyenne. À la différence des tests précédents qui servent au diagnostic de l'autisme, l'AQ et la SRS sont utiles pour détecter les traits autistiques sous le seuil diagnostique chez des personnes issues de la population générale. Le « quotient autistique » d'une personne peut être ainsi estimé par un autoquestionnaire de 50 questions dont le score va de 1 à 50. Plus la note obtenue est élevée, plus grande est la probabilité d'être autiste.

L'AQ et la SRS sont parfois critiqués pour leur côté réducteur, mais ils sont utiles à bien des égards. Ils sont précieux pour les chercheurs : ceux-ci peuvent grâce à eux comparer les scores des différents membres d'une famille qui compte un ou plusieurs enfants ayant reçu un diagnostic d'autisme. Ces scores sont d'ailleurs généralement plus élevés chez les apparentés de personnes autistes que pour la moyenne de la population. Un autre outil, une échelle des comportements stéréotypés (la *Repetitive Behavior Scale-Revised* ou RBS-R) a été développée par Kristen Lam et Michael Aman à l'Université de Caroline du Nord (États-Unis) et permet de quantifier les comportements répétitifs<sup>1</sup>. Enfin, les différences de réponses sensorielles peuvent être explorées grâce au questionnaire Short Sensory

Profile (SSP) développé en 2007 par Scott Tomchek du département de pédiatrie de Louiseville et Winnie Dunn à l'Université du Kansas (États-Unis)<sup>2</sup>.

La question de la frontière entre le normal et le pathologique se pose pour toute la médecine. Si les traits autistiques existent à des degrés divers dans la population, à partir de quand peut-on parler de troubles ? Nous avons déjà des éléments de réponse. Par exemple, la déficience intellectuelle, autiste ou pas, est caractérisée quand le quotient intellectuel (QI) est égal ou inférieur à 70<sup>\*5</sup>. Ce seuil a été fixé de manière statistique : il est situé à deux écarts-types en dessous de 100, qui est le chiffre du QI moyen de la population. Ainsi, selon les critères du seuil, 2,5 % de la population a de manière attendue un QI inférieur à 70.

Néanmoins on peut obtenir un score faible aux tests de QI et pourtant bien se débrouiller dans la vie courante. Pour apprécier avec justesse la déficience intellectuelle d'une personne, il faut évaluer sa capacité à fonctionner dans son quotidien. Cette autonomie s'évalue sur une autre échelle standardisée, appelée échelle de Vineland, qui mesure les capacités de communication, les aptitudes à effectuer les gestes de la vie quotidienne, la socialisation, les habiletés motrices et les comportements inadaptés, s'il y en a. Une personne peut ainsi compenser un QI légèrement inférieur à 70 et on ne considérera alors pas qu'elle a une déficience intellectuelle. Cette mesure de l'autonomie est très utile pour bâtir et évaluer les programmes d'intervention.

## Le retard du diagnostic

Malgré les progrès de la recherche, le diagnostic reste tardif, et intervient aujourd'hui vers l'âge de 4-5 ans. Pourtant, la moitié des parents signalent qu'ils soupçonnaient un problème avant même que leur enfant ait 1 an. Et avant qu'il ait 18 mois, la plupart des parents en ont même

généralement déjà parlé à leur pédiatre. Or plus tôt les problèmes cognitifs, sensoriels ou sociaux sont détectés, plus la prise en charge est efficace. La détection précoce des troubles autistiques fait donc l'objet de nombreux projets de recherche.

L'Autism Observation Scale for Infants (AOSI) est une version de l'ADOS pour les bébés de moins de 18 mois. Ce test recherche les marqueurs précoces de l'autisme. On l'utilise dans les fratries qui comptent déjà un enfant autiste, les frères et sœurs ayant une probabilité plus grande que la moyenne de développer un trouble de cette nature<sup>3</sup>. Dès la première année, ces bébés qu'on ne sait pas encore personnes autistes ont davantage de problèmes moteurs et contrôlent mal leurs émotions. À partir de 1 an, certains font tourner les jouets, les alignent, les fixent. À 2 ans, ils répondent mal à leur prénom et ne font pas attention à l'objet qu'on leur montre. Ils communiquent moins bien que les autres enfants. Ils ont des gestes répétitifs, battent des mains, sentent les objets et les mettent davantage à la bouche, et font de grosses colères.

L'enfant n'établit pas de contact visuel (par exemple, lorsqu'il est nourri), ne sourit pas lorsque vous lui souriez. L'enfant ne répond pas à son nom ou au son d'une voix familière. L'enfant ne suit pas les objets visuellement. L'enfant ne pointe pas du doigt, ne fait pas signe de la main pour dire au revoir ou n'utilise pas d'autres gestes pour communiquer. L'enfant ne suit pas votre doigt lorsque vous lui montrez des objets, ne fait pas de bruits pour attirer votre attention. Il n'entreprend pas les câlins et n'y répond pas. Il ne tend pas la main pour être pris dans les bras. Mais ces données sont variables d'un enfant à l'autre et sont donc très peu prédictibles à cet âge.

En 2020, l'équipe de Sally Ozonoff, au MIND Institute à San Diego en Californie (États-Unis), a proposé une autre méthode, en ligne cette fois. À partir de vidéos d'enfants jouant avec leurs parents, sélectionnées dans une base de données de plus de 5 000 heures, elle a choisi 11 enfants

diagnostiqués à 3 ans avec autisme, 29 enfants diagnostiqués à un âge avancé avec des troubles développementaux et 29 enfants neurotypiques. Ces vidéos ont été ensuite incorporées dans une application appelée : Video-referenced Infant Rating System for Autism (VIRSA).

Quand un enfant est évalué, une série de deux vidéos sont présentées côte à côte et la question suivante est posée au(x) parent(s) : « Quelle est la vidéo qui correspond le mieux aux échanges que vous avez avec votre enfant ? » Après que le parent a répondu, l'algorithme de VIRSA établit un score correspondant à la probabilité que l'enfant a bien des interactions sociales atypiques. Les scores VIRSA identifient correctement tous les enfants de 18 mois atteints d'autisme diagnostiqués à cet âge, ainsi que 78 % des enfants diagnostiqués à 36 mois. En 2022, nous manquons certes encore de recul sur cette méthode, mais elle a l'intérêt de pouvoir être utilisée par des parents qui n'ont pas accès aux centres de dépistage. Elle confirme en tout cas qu'il est difficile de déceler l'autisme ou un trouble du neurodéveloppement chez un petit enfant avant 18 mois.

## *Le dépistage systématique précoce des signes de l'autisme et des troubles du neurodéveloppement dans la population*

Ces parents s'inquiètent que leur enfant ne sourie pas quand ils lui sourient, qu'il ne réponde pas à son prénom, qu'il ne montre pas du doigt un gâteau comme son frère aîné avait pu le faire à son âge... Le médecin veut les rassurer, il parle de laisser l'enfant se développer à son rythme. Mais comment en avoir le cœur net afin de pouvoir intervenir au plus tôt auprès de l'enfant, s'il en a besoin ? Grâce à des questionnaires simples,

développés par des psychologues à partir d'observations longitudinales sur un très grand nombre d'enfants, qui permettent aux pédiatres de détecter les premiers signes d'autisme et de prescrire si besoin les interventions nécessaires. Pour établir ensuite un parcours de soins et un parcours éducatif, il faut avoir une connaissance fine de l'enfant, et disposer aussi de données statistiques solides sur l'efficacité prouvée de cet accompagnement. Plusieurs études régionales ou nationales sont donc réalisées dans cet objectif.

Un des outils de dépistage à grande échelle de l'autisme est le Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)<sup>\*6</sup>. Ce test très simple comprend juste une vingtaine de questions portant sur les comportements de l'enfant, avec des réponses oui/non : « Votre enfant aime-t-il être balancé sur vos genoux ? », « Votre enfant apporte-t-il des objets pour vous les montrer ? », etc. Ces questions sont assorties d'une grille de cotation qui indique certains items critiques qui doivent alerter les parents. La M-CHAT est facile à utiliser, par exemple lors d'une consultation avec un pédiatre. Et sa fiabilité est extrêmement forte. L'outil a été testé avec succès sur plus de 16 000 bébés entre 18 et 24 mois dans les centres de santé de la région d'Atlanta aux États-Unis<sup>\*7</sup>.

Par ailleurs, des études de dépistage de l'autisme et plus largement des troubles du neurodéveloppement ont montré la stabilité d'un diagnostic précoce de l'autisme. Par exemple, une étude récente a utilisé le questionnaire Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile (CSBS-DP) pour évaluer les signes précoces de l'autisme chez 2 241 enfants âgés de 1 à 3 ans et adressés par un réseau de 170 pédiatres pour être inclus dans un programme de détection de l'autisme aux États-Unis<sup>4</sup>. Puis 1 269 de ces enfants ont été évalués de manière longitudinale (au moins deux visites) par des psychiatres expérimentés. Quand les enfants de ce groupe ont eu plus de 3 ans, ils ont à nouveau été examinés. Les diagnostics ont été comparés avec ceux de la première visite.



Sur les 34 % d'enfants qui avaient reçu un diagnostic d'autisme au départ, près de 9 sur 10 l'avaient conservé à l'âge de 3-4 ans. Les autres – un peu plus de 1 sur 10 – avaient vu leurs symptômes diminuer. Ce diagnostic est très stable s'il est posé après 14 mois. Avant cet âge, il est moins robuste.

*La reconnaissance de la diversité  
de l'autisme et des symptômes associés :  
l'autisme-S+ !*

L'éminente psychologue australienne Margot Prior (1937-2020), à l'occasion d'un prix qu'elle recevait pour son travail pionnier sur l'autisme, avait avoué que dès le début de ses études, sa priorité avait été de comprendre la diversité des troubles autistiques et de trouver des sous-groupes plus pertinents que la seule catégorie « autisme » ! Pour autant, la notion de « spectre de l'autisme » introduite par Lorna Wing une dizaine d'années plus tard est encore trop uniforme pour certains spécialistes de l'autisme. Ils lui préfèrent le terme d'« autisms », qui reflète, selon eux, encore mieux l'aspect multidimensionnel des troubles. La neurologue américaine Mary Coleman constate en effet que bien des enfants qui lui sont adressés avec le diagnostic d'autisme souffrent aussi d'autres maux, notamment des maladies neurologiques<sup>\*8</sup>. Avec le psychiatre suédois Christopher Gillberg, ils ont écrit ensemble *Autisms*, ouvrage dans lequel ils recommandent aux cliniciens de ne pas se cantonner à la sphère psychiatrique, comme le fait le *DSM-5*, mais de rechercher d'autres symptômes comme les troubles digestifs, les problèmes de sommeil, et d'effectuer des analyses génétiques.

Certains enfants autistes souffrent par exemple de maladies métaboliques ayant un impact délétère sur les fonctions cognitives comme

la phénylcétonurie, un trouble du métabolisme des acides aminés. Cette maladie est dépistée au troisième jour de vie chez tous les enfants, y compris les prématurés, en dosant la phénylalanine dans le sang du bébé par le fameux test de Guthrie, du nom du médecin qui l'a mis au point dans les années 1960.

Le fait est intolérable : les personnes autistes ne sont pas accompagnées de manière adéquate pour leurs troubles somatiques. D'une manière générale, les maux associés sont négligés, comme si les personnes concernées ne pouvaient pas, dès lors qu'elles sont des personnes autistes, avoir aussi mal au ventre ou aux dents, connaître également des problèmes de sommeil ou même s'être fracturé une jambe.

Pour prendre en considération l'enfant dans toutes ses dimensions, au-delà de l'observation psychiatrique, Christopher Gillberg présente la notion d'ESSENCE, l'acronyme de Early Symptomatic Syndrome Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations (syndrome symptomatique précoce nécessitant un examen neuropsychiatrique, en français). Il propose que, pour les enfants de 0 à 5 ans, on évite d'utiliser des termes qui enferment l'enfant dans un diagnostic précis comme « autisme », « troubles de l'attention et de l'hyperactivité » (TDAH), « trouble obsessionnel compulsif » (TOC) ou « déficience intellectuelle » (DI), qui ne définissent qu'une sous-partie de la personne. Il préfère utiliser le terme ESSENCE qui prend en compte l'ensemble de la personne, ses troubles sensoriels et organiques aussi bien que son développement neuropsychologique.

À l'âge adulte, beaucoup de personnes autistes ont plutôt une qualité de vie considérée comme médiocre. Le concept de « bonne qualité de vie » est défini par le fait d'avoir un emploi, des amis et/ou des relations amoureuses et de vivre de manière indépendante. Une analyse de 18 études, comprenant, additionnées, plus d'un millier de personnes autistes, a porté sur leur qualité de vie. Pour 50 % d'entre elles, elle est médiocre ; pour 20 %, elle est bonne, et pour les 30 % restants, elle est entre les deux.

Rappelons-le aussi, plus des deux tiers des personnes autistes souffrent d'au moins un autre trouble psychiatrique<sup>\*9</sup>. Or cette éventualité d'avoir plusieurs pathologies en même temps n'était même pas envisagée avant le *DSM-5*. Jusqu'en 2013, les cliniciens devaient donc choisir entre une catégorie diagnostique et une autre : soit la personne était autiste, soit elle avait un TDAH, mais sûrement pas les deux à la fois, par exemple. Cette exclusion des diagnostics multiples est totalement contraire au chevauchement des troubles que les cliniciens observent dans la réalité ! Dans le *DSM-5*, l'exclusion a été levée mais, malgré cela, les projets de recherche restent trop souvent catégoriels (autisme *versus* témoins) sans prendre en compte ces cooccurrences.

Il s'agit d'un point essentiel. Pour comprendre l'autisme et les difficultés que peuvent rencontrer les personnes autistes et leurs familles, il faut rechercher l'ensemble des maux qui peuvent les affecter. Même s'ils ne font pas partie des critères diagnostiques, ces maux associés pèsent dans la vie quotidienne des personnes autistes et celle de leur entourage. Ces constats ouvrent aussi des pistes de recherche pour les scientifiques : quelles sont les cooccurrences les plus fréquentes ? D'où proviennent-elles et quels sont leurs liens avec l'autisme ? Sont-elles à l'origine de l'autisme ou une conséquence de ces troubles ? Ces cooccurrences médicales ont-elles des causes communes ?

## ANNEXE II

# L'expérience de Ceauseșcu, pseudo-preuve des théories psychanalytiques

Le sort terrible des orphelins de Roumanie a été souvent utilisé pour soutenir la thèse du psychanalyste Bruno Bettelheim. On s'en souvient : à la mort du dictateur roumain Nicolae Ceauseșcu en décembre 1989, quand les frontières de son pays se sont rouvertes, les médias occidentaux ont découvert avec effroi l'existence d'orphelinats où des milliers de petits enfants vivaient dans une carence psychosociale totale. Ils étaient nourris, changés mais, en dehors de cela, abandonnés à eux-mêmes dans de grands dortoirs blancs encombrés de berceaux. Faute de stimulation extérieure, plus de la moitié d'entre eux s'autostimulaient, en se balançant par exemple, ou en agitant les mains.

Ce qui a été moins médiatisé est le devenir de ces enfants. Beaucoup d'orphelins furent par la suite adoptés par des parents attentifs : 10 % d'entre eux « seulement » ont conservé des difficultés relationnelles et des conduites répétitives. On parlait pour eux de « quasi-autisme ». Charles A. Nelson, le neuroscientifique et directeur de l'étude Bucharest Early Intervention Project, au Boston's Children Hospital (États-Unis), propose que « les traits autistiques chez ces enfants sont le plus probablement enracinés dans l'absence précoce d'échanges. L'expérience d'échanges forme un ensemble d'instructions qui guide la mise en place des circuits

neuronaux dans le cerveau en formation. Quand cette expérience sociale manque, les connexions synaptiques se font différemment, et le processus peut mal tourner<sup>1</sup> ».

Dans cette étude, une équipe de chercheurs a suivi 136 orphelins roumains de 6 à 30 mois jusqu'à leur adolescence. La moitié d'entre eux avaient été placés dans des familles d'accueil recommandées, l'autre moitié était restée dans un orphelinat. Chez les enfants adoptés, qui avaient été stimulés et bien entourés, les conduites répétitives avaient quasiment disparu à 5 ans : « Les circuits neuronaux qui sous-tendent les conduites répétitives peuvent être modifiés si l'on intervient tôt », écrit Charles A. Nelson. En revanche, leurs difficultés relationnelles, notamment avec les enfants de leur âge, ont persisté jusqu'à l'adolescence. Dans ce domaine, les circuits neuronaux mis en place avant 2 ans sont sans doute plus difficiles à modifier par la suite.

Conclusion ? La carence affective que les enfants ont connue pendant leurs premiers mois de vie a pu, en effet, faire le lit de certaines conduites de « type autistique ». Pour autant, la grande majorité (90 %) des orphelins roumains n'a pas développé d'autisme. Ce qui permet de penser que, contrairement à ce qu'affirmait Bruno Bettelheim, la carence affective n'explique pas l'apparition des troubles du spectre autistique. D'autres puissants facteurs sont à l'œuvre.

# Notes bibliographiques

## **PARTIE I**

### **Le diagnostic de l'autisme**

#### **CHAPITRE 1**

##### **AUTISME, VOUS AVEZ DIT AUTISME-S+ ?**

1. Loomes R. *et al.*, « What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder ? A systematic review and meta-analysis », *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2017, 56 (6), p. 466-474.
2. Cook J., Hull L., Crane L., Mandy W., « Camouflaging in autism : A systematic review », *Clin. Psychol. Rev.*, 2021, 89, p. 102080.
3. Schovanec J., *Je suis à l'Est !*, Plon, 2012.

#### **CHAPITRE 2**

##### **L'IDENTIFICATION PROGRESSIVE DE L'AUTISME**

1. Wolff S., « The first account of the syndrome Asperger described ? Translation of a paper entitled "Die schizoiden Psychopathien im Kindesalter" by Dr G. E. Ssucharewa ; scientific assistant, which appeared in 1926 in the *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 60 : 235-261 », *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 1996, 5 (3), p. 119-132.
2. Kanner L., « Autistic disturbances of affective contact », *Nervous Child : Journal of Psychopathology, Psychotherapy, Mental Hygiene, and Guidance of the Child*, 1943, 2, p. 217-250.

## CHAPITRE 3

### LES MULTIPLES FACETTES DE L'AUTISME

1. Klin A. *et al.*, « Defining and quantifying the social phenotype in autism », *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159 (6), p. 895-908.
2. Jones W., Klin A., « Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism », *Nature*, 2013, 504 (7480), p. 427-431.
3. Premack D., Woodruff G., « Does the chimpanzee have a theory of mind ? », *Behavioral and Brain Sciences*, 1978, 1 (4), p. 515-526.
4. Baron-Cohen S., Leslie A. M., Frith U., « Does the autistic child have a “theory of mind” ? », *Cognition*, 1985, 21 (1), p. 37-46.
5. Senju A., Southgate V., White S., Frith U., « Mindblind eyes : An absence of spontaneous theory of mind in Asperger syndrome », *Science*, 2009, 325 (5942), p. 883-885.
6. Barbeau E. B. *et al.*, « Comparing motor skills in autism spectrum individuals with and without speech delay », *Autism Res.*, 2015, 8 (6), p. 682-693.
7. Williams Z. J., Suzman E., Woynarowski T. G., « Prevalence of decreased sound tolerance (hyperacusis) in individuals with autism spectrum disorder : A meta-analysis », *Ear Hear*, 2021, 42 (5), p. 1137-1150.
8. Nader A.-M., Courchesne V., Dawson M., Soulières I., « Does WISC-IV underestimate the intelligence of autistic children ? », *J. Autism Dev. Disord.*, 2016, 46 (5), p. 1582-1589.

## CHAPITRE 4

### TENTATIVE D'EXPLICATIONS : ENTRE SCIENCE ET PRÉJUGÉS

1. Bettelheim B., *La Forteresse vide*, Gallimard, 1977.
2. Anders H. *et al.*, « Measles, mumps, rubella vaccination and autism : A nationwide cohort study », *Ann. Intern. Med.*, 2019, 170 (8), p. 513-520.
3. Pagalan L. *et al.*, « Association of prenatal exposure to air pollution with autism spectrum disorder », *AMA Pediatr.*, 2019, 173 (1), p. 86-92.
4. McGuinn L. A. *et al.*, « Early life exposure to air pollution and autism spectrum disorder : Findings from a multisite case-control study », *Epidemiology*, 2020, 31 (1), p. 103-114.
5. Dutheil F. *et al.*, « Autism spectrum disorder and air pollution : A systematic review and meta-analysis », *Environ. Pollut.*, 2021, 278, p. 116856. Chun H. *et al.*, « Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children : A systematic review and meta-analysis », *Environ. Pollut.*, 2020, 256, p. 113307.

6. Le premier article a été publié en 1977 : Folstein S., Rutter M., « Infantile autism : A genetic study of 21 twin pairs », *J. Child Psychol. Psychiatry*, 1977, 18 (4), p. 297-321.
7. Méta-analyse de 13 études de jumeaux : Tick B. *et al.*, « Heritability of autism spectrum disorders : A meta-analysis of twin studies », *J. Child Psychol. Psychiatry*, 2016, 57 (5), p. 585-595. Sandin S. *et al.*, « The heritability of autism spectrum disorder », *JAMA*, 2017, 318 (12), p. 1182-1184.
8. Palmer N. *et al.*, « Association of sex with recurrence of autism spectrum disorder among siblings », *JAMA Pediatr.*, 2017, 171 (11), p. 1107-1112.
9. Bai D. *et al.*, « Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort », *JAMA Psychiatry*, 2019, 76 (10), p. 1035-1043.
10. Taylor M. J. *et al.*, « Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time », *JAMA Psychiatry*, 2020, 77 (9), p. 936-943.

## **PARTIE II**

### **La génétique de l'autisme**

## **CHAPITRE 7**

### **LES VARIATIONS GÉNÉTIQUES *DE NOVO* ET RARES**

1. Huguet G. *et al.*, « Measuring and estimating the effect sizes of copy number variants on general intelligence in community-based sample », *JAMA Psychiatry*, 2018, 75 (5), p. 447-457. Douard É. *et al.*, « Effect sizes of deletions and duplications on autism risk across the genome », *Am. J. Psychiatry*, 2021, 178 (1), p. 87-98.
2. Warriar V. *et al.*, « Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism », *Nat. Genet.*, 2022, 54, p. 1293-1304. Je suis coauteur de cette étude mais pour ce qui est de la génétique, tout le crédit doit aller à Varun Warriar !
3. Skuse D. H., « Rethinking the nature of genetic vulnerability to autistic spectrum disorders », *Trends Genet.*, 2007, 23 (8), p. 387-395.

## **CHAPITRE 8**

### **LES VARIATIONS GÉNÉTIQUES COMMUNES**

1. Bourgeron T., « Chapeau UK Biobank ! A revolution for integrated research on humans and large-scale data sharing », *C. R. Biol.*, 2022, 345 (1), p. 7-10. UK Biobank est une ressource de



données sur 500 000 personnes volontaires au Royaume-Uni âgées de 40 à 69 ans. Ces données sont très nombreuses, génétiques, médicales, socio-économiques... En 2017, Benjamin Neale, un généticien à l'origine de plusieurs méthodes remarquables pour l'analyse du génome et un défenseur de la science ouverte, publie dans son blog le résultat de 4 236 analyses d'héritabilité provenant du projet anglais (<http://www.nealelab.is/blog/2019/10/24/updating-snp-heritability-results-from-4236-phenotypes-in-uk-biobank>).

2. Maher B., « Personal genomes : The case of the missing heritability », *Nature*, 2008, 456 (7218), p. 18-21.
3. Yang J. *et al.*, « Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height », *Nat. Genet.*, 2010, 42 (7), p. 565-569.
4. Boyle E. A. *et al.*, « An expanded view of complex traits : From polygenic to omnigenic », *Cell*, 2017, 169 (7), p. 1177-1186.
5. Frith U., *L'Énigme de l'autisme*, Odile Jacob, 2010, nouvelle édition.
6. Baron-Cohen S. *et al.*, « Sex differences in the brain : Implications for explaining autism », *Science*, 2005, 310 (5749), p. 819-823.
7. Les résultats des GWAS sont accessibles dans des sites dédiés comme GWAS catalogue (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>).

## CHAPITRE 9

### LE CERVEAU DES PERSONNES AUTISTES

1. Sikich L. *et al.*, « Intranasal oxytocin in children and adolescents with autism spectrum disorder », *N. Engl. J. Med.*, 2021, 385 (16), p. 1462-1473.
2. Markram H., Rinaldi T., Markram K., « The intense world syndrome : An alternative hypothesis for autism », *Front. Neurosci.*, 2007, 1 (1), p. 77-96.
3. Hazlett H. C. *et al.*, « Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder », *Nature*, 2017, 542 (7641), p. 348-351.
4. Lee J. K. *et al.*, « Longitudinal evaluation of cerebral growth across childhood in boys and girls with autism spectrum disorder », *Biol. Psychiatry*, 2021, 90 (5), p. 286-294.
5. Gervais H. *et al.*, « Abnormal cortical voice processing in autism », *Nat. Neurosci.*, 2004, 7 (8), p. 801-802. Pelphrey K. A. *et al.*, « Neural basis of eye gaze processing deficits in autism », *Brain*, 2005, 128 (Pt 5), p. 1038-1048.
6. Belmonte M. K., Bourgeron T., « Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks », *Nat. Neurosci.*, 2006, 9 (10), p. 1221-1225.
7. Štefan Holiga S. *et al.*, « Patients with autism spectrum disorders display reproducible functional connectivity alterations », *Sci. Transl. Med.*, 2019, 11 (481), eaat9223.
8. Traut N. *et al.*, « Insights from an autism imaging biomarker challenge : Promises and threats to biomarker discovery », *NeuroImage*, 2022, 255, p. 119171.

9. Becker E. B., Stoodley C. J., « Autism spectrum disorder and the cerebellum », *Int. Rev. Neurobiol.*, 2013, 113, p. 1-34.
10. Tsai P. T. *et al.*, « Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice », *Nature*, 2012, 488 (7413), p. 647-651.
11. Bentin S. *et al.*, « Electrophysiological studies of face perception in humans », *Cognitive Neuroscience*, 1996, 8 (6), p. 551-565.
12. Ma Z.-H. *et al.*, « Atypicalities in the developmental trajectory of cortico-striatal functional connectivity in autism spectrum disorder », *Autism*, 2022, 26 (5), p. 1108-1122. Akkermans S. E. A., « Frontostriatal functional connectivity correlates with repetitive behaviour across autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder », *Psychol. Med.*, 2019, 49 (13), p. 2247-2255.
13. <http://www.rossashby.info>.
14. Chen T.-C. *et al.*, « Mismatch negativity to different deviant changes in autism spectrum disorders : A meta-analysis », *Clin. Neurophysiol.*, 2020, 131 (3), p. 766-777.
15. Belmonte M., *Evocative Objects : Things We Think With*, MIT Press, 2007, p. 70-75.

## **PARTIE III**

### **Accompagner les personnes autistes**

## **CHAPITRE 10**

### **ACCOMPAGNER LES PERSONNES AUTISTES : LA NÉCESSITÉ D'APPROCHES VALIDÉES PAR DES PREUVES SCIENTIFIQUES**

1. Baxter A. J., Krenzelok E. P., « Pediatric fatality secondary to EDTA chelation », *Clin. Toxicol.*, 2008, 46 (10), p. 1083-1084.
2. Brent J., « Commentary on the abuse of metal chelation therapy in patients with autism spectrum disorders », *J. Med. Toxicol.*, 2013, 9 (4), p. 370-372.
3. Fraguas D. *et al.*, « Dietary interventions for autism spectrum disorder : A meta-analysis », *Pediatrics*, 2019, 144 (5), e20183218.
4. <https://www.youtube.com/watch?v=PS2dIJh5U60>.
5. Haute Autorité de santé, *Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Recommandation de bonne pratique*, mars 2012 ; p. 25 et 27 ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/recommandations\\_autisme\\_ted\\_enfant\\_adolescent\\_interventions.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/recommandations_autisme_ted_enfant_adolescent_interventions.pdf)).

6. Exemples tirés de la présentation de l'ABA par Mélanie Ammeloot sur Canal Autisme/CNED, 2014 (<http://www.canalautisme.com/aba-initiation.html>).
7. Rogers S., Dawson G., *Early Start Denver Model for Young Children*, Guilford Press, 2010.
8. Waddington H., « The effects of JASPER intervention for children with autism spectrum disorder : A systematic review », *Autism*, 2021, 25 (8), p. 2370-2385.
9. Pickles A. *et al.*, « Parents-mediated social communication therapy for young children with autism (PACT) : Long-term follow-up of a randomised controlled trial », *Lancet*, 2016, 388 (10059), p. 2501-2509.
10. <https://deux-minutes-pour.org>.
11. <https://www.pacttraining.co.uk>.
12. J. Green *et al.*, « An adapted social communication intervention at home and education to promote social communication change in children with severe autism : The PACT-G RCT », *Efficacy and Mechanism Evaluation*, 2022, 9 (3), p. 1-110.
13. <https://ebiact-database.com/interventions.html>.
14. <https://www.spectrumnews.org/news/why-autism-therapies-have-an-evidence-problem>.

## CHAPITRE 11

### LES DERNIÈRES DONNÉES DE LA RECHERCHE SUR L'AUTISME

1. GeneTrek : <https://genetrek.pasteur.fr>.
2. SFARI Gene : <https://gene.sfari.org>.
3. SysNDD : <https://sysndd.dbmr.unibe.ch>.
4. Gene2Phenotype : <https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype>.
5. GénIDA : <https://genida.unistra.fr>.
6. Jamain S. *et al.*, « Reduced social interaction and ultrasonic communication in a mouse model of monogenic heritable autism », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105 (5), p. 1710-1715.
7. Holy T. et Guo Z., « Ultrasonic songs of male mice », *PLoS Biol.*, 2005, 3 (12), e386.
8. Schmeisser M. J. *et al.*, « Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking ProSAP1/Shank2 », *Nature*, 2012, 486 (7402), p. 256-260.
9. Vocalisations de souris, Online rodent ultrasonic vocalisation processing : <https://mousetube.pasteur.fr/> et <https://usv.pasteur.cloud>.
10. Live Mouse Tracker : <https://livemousetracker.org>.
11. Ces exemples sont extraits de l'article de Richard Delorme *et al.*, « Progress toward treatments for synaptic defects in autism », *Nature Med.*, 2013, 19 (6), p. 685-694.

12. Darville H. *et al.*, « Human pluripotent stem cell-derived cortical neurons for high throughput medication screening in autism : A proof of concept study in *SHANK3* haploinsufficiency syndrome », *EbioMedicine*, 2016, 9, p. 293-305. Les travaux ont été menés sous la direction d'Alexandra Benchoua et Marc Peschanski au sein du laboratoire I-Stem (CECS/AFMTéléthon/Inserm), en collaboration avec les professeurs Thomas Bourgeron (Institut Pasteur/université Paris-Diderot/CNRS) et Richard Delorme (hôpital Robert-Debré/AP-HP).

13. Lutz A.-K. *et al.*, « Autism-associated *SHANK3* mutations impair maturation of neuromuscular junctions and striated muscles », *Sci. Transl. Med.*, 2020, 12 (547), eaaz3267. Tatavarty V. *et al.*, « Autism-associated *SHANK3* is essential for homeostatic compensation in rodent V1 », *Neuron*, 2020, 106 (5), p. 769-777, e4.

## CHAPITRE 12

### GÈNES ET DIVERSITÉ DÉVELOPPEMENTALE

1. <https://aspie-friendly.fr>.
2. Sur le site de l'OMS : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
3. Nosarti C. *et al.*, « Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life », *Comparative Study Arch. Gen. Psychiatry*, 2012, 69 (6), p. E1-8.
4. Le site de l'OMS sur l'ICF : <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health>.

## CONCLUSION

1. Le Bihan S., *Un bonheur que je ne souhaite à personne*, Flammarion, 2018.
2. Savard L., *Gabin sans limites*, Payot, 2017.
3. Roche-Blouin S., *Il est trop fort ce petit*, Thebookedition.com, 2021.
4. <https://www.autismeinfoservice.fr>.
5. <https://sesameautisme.fr>.
6. <https://comprendrelautisme.com>.
7. <http://aspergeraide.com>.

# ANNEXES

## ANNEXE I

### LES TESTS : DIAGNOSTIQUER L'AUTISME AUJOURD'HUI

1. Lam K. S. L., Aman M. G., « The repetitive behavior scale-revised : Independent validation in individuals with autism spectrum disorders », *J. Autism Dev. Disord.*, 2007, 37 (5), p. 855-866.
2. Tomchek S. D., Dunn W., « Sensory processing in children with and without autism : A comparative study using the short sensory profile », *Am. J. Occup. Ther.*, 2007, 61 (2), p. 190-200.
3. Zwaigenbaum L. *et al.*, « Early intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age : Recommendations for practice and research », *Pediatrics*, 2015, 136 (Suppl. 1), p. S60-S81.
4. Pierce K. *et al.*, « Evaluation of the diagnostic stability of the early autism spectrum disorder phenotype in the general population starting at 12 months », *JAMA Pediatr.*, 2019, 173 (6), p. 578-587.

## ANNEXE II

### L'EXPÉRIENCE DE CEAUSEȘCU, PSEUDO-PREUVE DES THÉORIES PSYCHANALYTIQUES

1. « *Autism features in these children are most likely rooted in their early lack of social experience. Experience serves as the set of instructions that guide the formation of circuits in the developing brain. When deprived of experience, the brain is left to wire itself, and the process can go awry* », Nelson C. A., « Romanian orphans reveal clues to origins of autism », *Spectrum's Letters*, 25 avril 2017.

## L'autisme aux éditions Odile Jacob

- Jacques Hochmann, *Pour soigner l'enfant autiste*, 2013 (nouvelle édition).
- Barbara Donville, *Nouveaux chemins pour mieux comprendre son enfant autiste*, 2022.
- Anne-Lise Giraud, *Le Cerveau et les maux de la parole. Aphasie, dyslexie, surdité, bégaiement...*, 2018.
- Stephan Eliez, *J'élève un enfant pas comme les autres. Retard mental, autisme, polyhandicap...*, 2015.
- Bruno Gepner, *Autismes. Ralentir le monde extérieur, calmer le monde intérieur*, 2014.
- Temple Grandin et Richard Panek, *Dans le cerveau des autistes*, 2014.
- Laurent Danon-Boileau, *Voir l'autisme autrement*, 2012.
- Uta Frith, *L'Énigme de l'autisme*, 2010 (nouvelle édition).
- Jacques Hochmann, *Histoire de l'autisme*, 2009.
- Barbara Donville, *Vaincre l'autisme*, 2006.
- Temple Grandin, *L'Interprète des animaux*, 2006.
- Alain Berthoz et al., *L'Autisme, de la recherche à la pratique*, 2005.
- Michel Lemay, *L'Autisme aujourd'hui*, 2004.
- Howard Buten, *Il y a quelqu'un là-dedans. Des autismes*, 2003.
- Tamara Morar, *Ma victoire sur l'autisme*, 2003.
- Temple Grandin, *Ma vie d'autiste*, 1999.
- Temple Grandin, *Penser en images et autres témoignages sur l'autisme*, 1997.

Catherine Milcent, *L'Autisme au quotidien*, 1991.

# Remerciements

Comprendre les origines de l'autisme est une aventure collective. Si, au départ, la recherche faisait intervenir exclusivement des professionnels, neuroscientifiques, psychologues, psychiatres, généticiens, elle inclut désormais de plus en plus les personnes autistes elles-mêmes et leurs proches. Je veux remercier les personnes si diverses sans qui ce livre n'aurait jamais abouti.

Je tiens à remercier Odile Jacob sans qui, c'est certain, ce livre n'aurait pas pu voir le jour et je la remercie pour sa patience et son enthousiasme hors norme ! Merci à Caroline Brizard qui m'a aidé pour chaque mot de ce livre ! Merci à Stéf Bonnot-Briey, Chloé Lehoucq, et Stéphane Fournier pour leur relecture (et écriture) incroyable du manuscrit ! Merci à Josef Schovanec pour sa poésie et ses mots d'introduction à ce voyage.

Maman, Papa, Agnès, Jeanne, Alice, Sandrine, Arsène et Mona, vous êtes de vivants exemples que les membres d'une même famille ne partagent pas seulement de l'ADN ! Sans vous tous, je n'aurais pas pu effectuer cette recherche et surtout faire ces découvertes. Sur trois battements de mon cœur, trois sont pour vous.

Merci à toutes les personnes de mon équipe : Richard Delorme, Anna Maruani, Anita Beggiato, Aline Lefevre, Frédérique Amsellem, Pauline Chaste, Anne Claude Tabet, Benjamin Devauchelle, Corinne Baran, Stéphane Jamain, Hélène Quach, Christelle Durand, Hany Goubbran Botros, Nathalie Lemièrre, Fabien Fauchereau, Jonas Melke, Xiaohong Gong,



Elodie Ey, Claire Leblond, Nicolas Torquet, Isabelle Cloez-Tayarani, Oriane Mercati, Cécile Pagan, Guillaume Huguet, Alban Ziegler, Audrey Guilmatre, Sophie Calderari, Thomas Rolland, Elie Barthome, Fabrice de Chaumont, Freddy Cliquet, Alexandre Mathieu, Julien Buratti, Simon Malesys, Thomas Kergrohen, Amaury Vaysse, Julien Fumey, Nicolas Traut, Roberto Toro, Ophélie Foubet, Guillaume Dumas, Yang-Min Kim, Florence Campana, Aline Vitrac, Myriam Rachid, Anna Bonnet, Thibeault Ferhat, Anne Marie Le Sourd, Elisabeth Verpy, Benoit Forget, Sabrina Coqueran, Clara Moreau, Robin Bonicel, Sophie Dauzet, Jean Pierre Bourgeois, et tant d'autres passés, présents, et futurs.

Merci à toutes ces personnes uniques que j'ai rencontrées et qui seront à jamais quelque part dans mes neurones et mon cœur : Christopher Gillberg, Marion Leboyer, Pierre Rustin, Agnès Rötig, Uta Frith, Simon Baron-Cohen, Mary Coleman, Susan Folstein, Matthew State, David Skuse, Yuhei Hatakenaka, Laurent Mottron, Michelle Dawson, Matthew Belmonte, Declan Murphy, Jan Buitelaar, Eva Loth, Dominique Bonneau, Pierre Vabres, Marc Fellous, Lluís Quintana Murci, Ken McElreavey, Jean-Louis Mandel, Sébastien Jacquemont, Brian O'Roak, Simon Fischer, Dan Geschwind, Stefan Sanders, Evan Eichler, Steve Scherer, Varun Warriar, Toru Takumi, Tobias Boeckers, Tom Sudhoff, Nils Brose, Christine Petit, Jean-Pierre Changeux, Philippe Kourilsky, Christian Bréchet, Stewart Cole, Jean François Chambon, François Romaneix, Jean-François Deleuze, Anne Boland, Priscilla Werba, Frédérique Meunier, Nadège Burns, José Millot, Gabin Savard, Samuel Le Bihan, Florent Chapel, Danièle Langlois, Claire Compagnon, Olivier Tcherniak, Pascale Paturle, Richard Mills, Heidi, Jim et Marilyn Simons, Gerald D. Fischbach, John Spiro, Wendy Chung, Alan Packer, Kelsey C. Martin, la fondation Bettencourt-Schueller, la fondation Cognacq-Jay, la fondation Conny-Maeva, la fondation du syndrome de Phelan-McDermid, l'association Écoute ton Cœur...

- **Illustrations**

La majorité des illustrations de cet ouvrage ont été réalisées avec le logiciel BioRender. Mille mercis à Alexis Huret pour les enfants de la figure 13 !

# SOMMAIRE

Introduction

PARTIE I - Le diagnostic de l'autisme

Chapitre 1 - Autisme, vous avez dit autisme-S+ ?

Chapitre 2 - L'identification progressive de l'autisme

Chapitre 3 - Les multiples facettes de l'autisme

Chapitre 4 - Tentative d'explications : entre science et préjugés

PARTIE II - La génétique de l'autisme

Chapitre 5 - L'exploration des gènes et de leurs variations

Chapitre 6 - Ce jour-là... Une première piste génétique et synaptique dans l'autisme

Chapitre 7 - Les variations génétiques de novo et rares

Chapitre 8 - Les variations génétiques communes

Chapitre 9 - Le cerveau des personnes autistes

PARTIE III - Accompagner les personnes autistes

Chapitre 10 - Accompagner les personnes autistes : la nécessité d'approches validées par des preuves scientifiques

Chapitre 11 - Les dernières données de la recherche sur l'autisme

Chapitre 12 - Gènes et diversité développementale

Conclusion

Annexes

Annexe I - Les tests : diagnostiquer l'autisme aujourd'hui

## Annexe II - L'expérience de Ceaușescu, pseudo-preuve des théories psychanalytiques

Notes bibliographiques

L'autisme aux éditions Odile Jacob

Remerciements

Inscrivez-vous à notre newsletter !

Vous serez ainsi régulièrement informé(e)  
de nos nouvelles parutions et de nos actualités :

<https://www.odilejacob.fr/newsletter>



[www.odilejacob.fr](http://www.odilejacob.fr)

Suivez nous sur :



# Des gènes, des synapses, des autismes

Plus de 650 000 en France, près de 80 millions dans le monde : c'est le nombre de personnes qui pourraient être concernées par l'autisme.

Ce livre expose, pour la première fois, les découvertes du généticien Thomas Bourgeron, chercheur à l'Institut Pasteur. Ses travaux ont révolutionné notre compréhension de l'autisme en démontrant sa part génétique. Cet ouvrage réunit le bilan des immenses progrès scientifiques dans la connaissance de l'autisme aujourd'hui.

Avec son équipe, l'auteur nous emmène dans une enquête passionnante, au cœur de l'ADN, à la recherche des gènes associés à l'autisme (ou plutôt à la *diversité* des personnes autistes !). Grâce à la génétique, Thomas Bourgeron a identifié dans l'autisme le rôle majeur des synapses, ces zones permettant la communication entre les neurones.

L'auteur propose une approche de l'autisme reposant avant tout sur des données scientifiques solides. Il défend aussi l'idée qu'il faut travailler avec les personnes autistes et leurs proches pour développer de nouvelles pistes d'accompagnement personnalisé, pour améliorer leur qualité de vie et leur autonomie.

**THOMAS BOURGERON** est responsable du laboratoire Génétique humaine et fonctions cognitives à l'Institut Pasteur, professeur de génétique à l'université Paris-Cité. Il est membre de l'Académie des sciences et de l'Institut universitaire de France.





- 
- \*1. Poëte : orthographe ancienne de poète.
  - \*2. Abave : arrière-grand-père.
  - \*3. Visave : arrière-grand-mère.
  - \*4. Assut : du verbe assavoir qui veut dire savoir.

---

\*1. « Pas besoin d'avoir un handicap pour être différent, tout le monde est différent ! », disait Laurence Kim Peek, l'autiste qui a inspiré le personnage du film *Rain Man*.

\*2. *Autism spectrum disorder* (ASD).

\*3. L'intervalle de confiance (CI) se situe à 95 % de 3,84-4,60. Cependant, les auteurs de cette étude montrent aussi qu'il y a des différences selon les observations et que les recherches les plus performantes (en termes de nombre de participants et de qualité des méthodes de diagnostic) aboutissent à un ratio plus faible plus proche de 3,25 (CI : 2,93-3,62).

\*4. Ces deux théories ne sont pas contradictoires, et il est possible que l'on détecte plus de garçons car ils sont plus vulnérables (théorie FAP) et moins de filles car elles présenteraient un type d'autisme différent de celui des garçons (théorie FPE).

\*5. Pour rappel, le score de quotient intellectuel (QI) médian dans la population générale est de 100. Un QI inférieur à 70 est considéré comme un seuil pour définir la déficience intellectuelle.

---

\*1. « Ce qui est normal est une question excessivement compliquée en psychiatrie. »

\*2. La phénylcétonurie est une maladie génétique liée à une anomalie du métabolisme de la phénylalanine, un des acides aminés essentiels. La phénylalanine est présente dans tous les aliments, mais en plus grande proportion dans les protéines animales.

---

\*1. « Quand vous avez vu un enfant avec autisme, vous n'avez vu qu'une forme singulière d'autisme. »

\*2. Depuis 2013, le *DSM-5* regroupe les deux mentions troubles de la communication et du langage et troubles des interactions sociales sous la même bannière de trouble du spectre de l'autisme (TSA).

\*3. Se dit de la sensibilité aux informations sur les postures et les mouvements venant des muscles et des articulations.

\*4. Le système vestibulaire régleme le sens du mouvement et de l'équilibre qui permet de situer notre corps dans l'espace, ses déplacements et ceux de notre entourage.

\*5. Le record mondial est détenu depuis 2015 par l'Indien Suresh Kumar Sharma, avec 70 030 chiffres récités en 17 heures 14 minutes !

\*6. Le groupe de Simon Baron-Cohen à Cambridge (Royaume-Uni) ou de Simon Fisher au Max Planck Institute de Nijmegen (Pays-Bas).

\*7. C'est le psychologue français Alfred Binet qui propose, en 1905, la notion de quotient intellectuel, le fameux QI ! Alfred Binet répondait à une demande du gouvernement qui désirait avoir un moyen de déterminer quels élèves rencontreraient des difficultés dans l'enseignement général afin de leur fournir une aide spécifique. Reconnaissons que l'aide spécifique en question a été malheureusement leur exclusion de l'école.

\*8. Par ailleurs, les échelles de Wechsler établissent un score d'intelligence globale (FSIQ pour *full scale IQ*), des scores d'intelligence de performance (PIQ pour *performance IQ*) et verbale (VIQ pour *verbal IQ*).

- 
- \*1. « Les problèmes qui semblent petits sont de grands problèmes qui ne sont pas encore compris », Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), l'un des pionniers de la neuroscience, en particulier pour sa description magnifique de la diversité des neurones du cerveau.
- \*2. Les particules fines (PM pour *particule matter* en anglais) sont catégorisées par leur taille : PM5 (5 microns), PM10 (10 microns).
- \*3. La collection Simons Simplex est une base de données génétiques de 2 600 familles, dont chacune a un enfant atteint d'un trouble autistique. Elle est gérée par la Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI), basée aux États-Unis.
- \*4. La fermeture de ce canal situé entre le sommet de la tête et la base de la colonne vertébrale conditionne le développement de la moelle épinière, du cerveau et du système nerveux périphérique.
- \*5. <http://www.nealelab.is/blog/2017/9/13/heritability-101-what-is-heritability>.
- \*6. Le phénotype est ce qui est observable chez l'être humain, comme la taille, y compris la taille du cerveau, mais aussi l'autisme. Le phénotype s'oppose au génotype, qui est la séquence de l'ADN dans le génome de l'individu.
- \*7. Intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,79-0,87.
- \*8. IC à 95 % : 0,13-0,21.
- \*9. Cette étude a utilisé une base de données administrative pour mesurer l'incidence de l'autisme chez les enfants de 1,58 million de familles (dont 37 507 avec au moins un enfant autiste). Parmi les 3,1 millions d'enfants (1,5 million de femmes et 1,6 million d'hommes, d'âge moyen de 11,2 ans), la prévalence de l'autisme était de 1,96 % chez les hommes et 0,50 % chez les femmes. Lorsqu'un enfant garçon était autiste dans la famille, l'autisme était diagnostiqué chez 4 % des sœurs et 13 % des frères. Lorsqu'une fille avait un diagnostic d'autisme, l'autisme était diagnostiqué chez 8 % des sœurs et 17 % des frères (IC à 95 %, 15,2-18,4 %).

---

\*1. « Le Cerveau – est plus grand que le Ciel / Mettez-les côte à côte / L’un contient l’autre / Sans problème – et vous – en plus. »

---

\*1. Oocyte ou ovocyte : cellule sexuelle féminine dont la maturation et la division dans l'ovaire donnera un ovule, expulsé de l'ovaire à chaque cycle menstruel et destiné à fusionner avec un spermatozoïde.

\*2. 1 micromètre est 1 000 fois plus petit que 1 millimètre, il vaut 1 mètre divisé par 1 million.

\*3. Sur la molécule d'ADN, des portions d'ADN ne sont pas exprimées. L'annotation de ces séquences est encore largement en chantier mais nous savons qu'elles contiennent des éléments importants pour la régulation des gènes. Certaines séquences (les *silencers*) agissent comme des verrous qui s'intercalent entre les gènes et les empêchent de s'exprimer. D'autre au contraire (les *enhancers*) vont ouvrir la chromatine et permettre la transcription du gène en ARN.

\*4. L'ADN n'est pas tout nu dans le noyau, il est habillé de nombreuses protéines qui sont fixées à lui. La chromatine est définie par la molécule d'ADN et l'ensemble des protéines qui contribuent à son remodelage et sa compaction. Le remodelage correspond à l'enroulement de l'ADN autour de plusieurs de ces protéines. Seuls les gènes accessibles (qui ne sont pas enroulés autour des protéines) pourront être transcrits.

\*5. L'annotation d'une variation génétique comprend plusieurs informations : quelle est sa fréquence dans la population ? Tombe-t-elle dans un gène ? Est-elle prédite comme modifiant la fonction du gène ? La retrouve-t-on dans des maladies ? La séquence d'ADN qu'elle modifie est-elle conservée au cours de l'évolution ?...

\*6. Par exemple, tous les individus ont normalement deux chromosome 8, un de leur père et un de leur mère ; pour le SNP rs10099100 sur le chromosome 8, une personne peut avoir la séquence C (on parle de l'allèle C) sur les deux chromosomes et l'on dit qu'elle est homozygote avec deux allèles C, ayant donc les deux mêmes versions du gène. Une autre personne peut être hétérozygote CG (donc avoir deux versions différentes du même gène) et une autre homozygote avec deux allèles G.

\*7. Ces variations sont souvent localisées dans des segments peu connus du génome comme les régions génomiques entre les gènes ou à l'intérieur des gènes mais pas dans les séquences qui codent pour la protéine. Des initiatives comme les projets ENCODE et GTEx ont pour but de mieux cartographier ces variations génétiques régulatrices. On appelle cela un eQTL pour *expression Quantitative Trait Loci*. Par exemple, pour le gène *SHANK2* associé à l'autisme, une personne homozygote TT pour le SNP rs670106 a moins d'expression du gène que les personnes homozygotes CC. Les personnes hétérozygotes CT ont une expression de *SHANK2* intermédiaire.

\*8. Le principe des puces à ADN est de déposer l'ADN de la personne sur une puce qui contient des fragments d'ADN proche d'un SNP (*single nucleotide variant*). L'ADN de la personne va s'hybrider à l'ADN de la puce puis, par une analyse d'image, il est possible de détecter si l'ADN de la personne est soit homozygote avec deux allèles de référence, soit homozygote avec deux allèles alternatifs, soit hétérozygote avec un allèle de référence et un

allèle alternatif. On peut placer des millions de fragments d'ADN et ainsi obtenir le génotype de la personne pour des millions de variations.

\*9. L'ensemble des exons, c'est-à-dire les parties du génome qui codent les protéines.

\*10. Quelques variations récentes se sont avérées plus fréquentes qu'on ne pensait, comme dans certains isolats génétiques où la population est issue d'un petit nombre de fondateurs (dans des îles ou dans des régions isolées). On appelle cela la dérive génétique (*genetic drift* en anglais).

\*11. On utilise le terme « oligogénique » s'il y a peu de variations génétiques en cause (par exemple moins de 10) dans le trait de caractère, et « omnigénique » quand, au contraire, la plupart des variations génétiques du génome y contribuent !

\*12. Gregor Johann Mendel (1822-1884) était un savant et un frère augustin de l'abbaye de Saint-Thomas à Brünn (Brno, République tchèque). Ses travaux notamment sur le croisement de variétés de petits pois menés entre 1856 et 1863 ont permis d'établir les bases de la génétique comme les concepts de dominance et de récessivité. Il publie ses travaux en 1866, mais ce n'est qu'au début du XX<sup>e</sup> siècle qu'ils ont été redécouverts.



---

\*1. L'équipe de Pierre Rustin et Agnès Rötig travaillait au sein du laboratoire de génétique médicale dirigé par le professeur Arnold Munnich. Ce laboratoire prônait l'association entre des scientifiques et des médecins et cette approche a été très fructueuse car ce laboratoire a identifié plusieurs gènes de maladies très graves de l'enfant comme l'amyotrophie spinale et le syndrome de Hirschsprung.

\*2. L'ARN codé par ce gène, *FAM8A1*, s'était fait capturer par un virus et avait ainsi été copié de nombreuses fois dans le génome.

\*3. *FAM8A1* pour « *family with sequence similarity 8 member A1* ». Chaque gène possède un nom et les experts du Human Gene Nomenclature Committee (HGNC) sont chargés de les proposer ou d'approuver celui proposé par les découvreurs.

\*4. En particulier, l'analyse de la fratrie (*sib-pair analysis*) permet d'identifier les régions du génome qui sont, plus souvent que le voudrait le hasard, partagées par les frères ou sœurs. Si ces régions génomiques sont partagées chez les frères et sœurs autistes, on peut donc théoriquement y trouver des variations génétiques associées à l'autisme.

\*5. Chez les garçons, la 23<sup>e</sup> paire de chromosomes est composée d'un chromosome X et d'un chromosome Y.

\*6. Thomas Südhof a été lauréat du prix Nobel avec James Rothman et Randy Schekman « pour leurs découvertes des mécanismes de régulation du trafic des vésicules, un système de transport majeur dans nos cellules ».

\*7. Cette famille de gènes contient 5 gènes : *NLGN1*, *NLGN2*, *NLGN3*, *NLGN4X* et *NLGN4Y*.

\*8. Un gel d'ADN est un gel constitué d'agarose ou d'acrylamide. Dans des puits, l'on dépose l'ADN qui, comme il est chargé négativement, migre vers le pôle positif. Grâce à cette migration, on peut analyser les différents fragments d'ADN que l'on étudie. Cette méthode est ancienne et n'est plus que ponctuellement utilisée aujourd'hui pour valider des mutations que l'on détecte par d'autres méthodes.

\*9. Selon la théorie de l'évolution, une partie d'une protéine a été très conservée, voire est restée identique en séquence entre les espèces si elle a une fonction importante. Si l'on trouve une variation génétique qui modifie une région très conservée de la protéine, il y a de fortes chances que cette variation ait un effet fonctionnel.

\*10. La mutation change un acide aminé arginine « R » en cystéine « C » en position 451 de la suite des 848 acides aminés que contient cette protéine.

\*11. Le gène *SHANK3* est très riche en séquences contenant les lettres G et C. Ces deux lettres ont tendance à stabiliser la double hélice d'ADN et à empêcher son séquençage.

\*12. La mutation de *SHANK3* se traduit notamment par une régression sévère à l'adolescence. Les personnes porteuses de la mutation *SHANK3* peuvent ainsi, dans certains cas, perdre le peu d'apprentissage qu'elles ont acquis pendant l'enfance.

\*13. Le père était porteur d'un fragment du chromosome 22 sur le chromosome 14 et inversement un fragment du chromosome 14 sur le chromosome 22. Ces translocations équilibrées sont des anomalies rares et dans certains cas sans conséquences cliniques mais la descendance peut perdre un fragment du chromosome 22 ou au contraire avoir trois copies du chromosome 22.

- 
- \*1. C'est le cas par exemple pour les CNV des régions chromosomiques 1q21.1, 15q11.2-13.1, 15q13.2-13.3, 16p11.2, 17q12 et 22q11.2.
  - \*2. La SFARI, la fondation de Jim et Marilyn Simons, a créé la Simons Simplex Collection (SSC), qui a collecté et mis à disposition des chercheurs les données génétiques de plus de 2 000 familles.
  - \*3. 1,41 fois,  $p = 1,0 \times 10^{-5}$ .
  - \*4.  $OR = 13$ ,  $p = 2,7 \times 10^{-15}$ .
  - \*5. Un seul génome entier a une taille d'environ 150 GB, soit 3 disques Blu-ray double couche, donc 12 heures de film HD.
  - \*6. MSSNG (prononcé *missing* en anglais) est une collaboration entre Stephen Scherer (SickKids Hospital et Université de Toronto), David Glazer (Verily), Marc Fiume (DNASTack) et Dean Hartley (Autism Speaks). Cette collaboration a généré et partagé l'accès au séquençage du génome complet de plus de 11 000 participants.
  - \*7. La majorité des études génétiques utilisent une prise de sang ou un prélèvement salivaire pour isoler l'ADN des participants. Comme le génome est le même dans toutes les cellules, on peut retrouver à la fois les mutations qui sont transmises par les parents et celles apparues *de novo* lors de la fabrication des gamètes des parents ou très tôt au cours du développement de l'enfant. En revanche, on ne peut pas identifier les mutations qui sont apparues plus tardivement dans le cerveau de l'individu.
  - \*8. Une étude a comparé des personnes avec autisme à une cohorte de plus de 90 000 personnes ayant des troubles du neurodéveloppement, principalement une déficience intellectuelle seule.

---

\*1. Par exemple, tous les individus ont normalement deux chromosome 8, un de leur père et un de leur mère ; pour le SNP rs10099100 sur le chromosome 8, une personne peut avoir la séquence C sur les deux chromosomes et l'on dit qu'elle est homozygote avec deux allèles C (CC). Une autre personne peut être homozygote avec deux allèles G (GG) et, une autre, hétérozygote (CG). Un allèle est la séquence d'un SNP, ici soit C, soit G.

\*2. Cette différence entre corrélation et causalité est souvent illustrée par une petite histoire fautive de l'identification du gène « de la facilité à manger avec des baguettes ». Si l'on fait l'analyse GWAS on va probablement trouver des SNP significatifs avec des fréquences différentes chez ceux qui sont doués ou ceux qui ne sont pas doués pour manger avec des baguettes. Mais ces SNP vont refléter des différences génétiques et culturelles chez les Européens et les Asiatiques plutôt qu'un hypothétique gène qui rendrait plus doué pour manger avec des baguettes !

\*3. Actuellement, plus de 80 % des participants des analyses GWAS sont d'origine européenne, alors que moins de 2 % sont d'origine africaine. Heureusement, les nouvelles initiatives voient le jour pour réduire cet écart et augmenter la diversité de populations étudiées.

\*4. Pour un test unique, la corrélation entre le SNP et l'autisme est considérée comme significative si elle a moins de 5 % de probabilité d'être fautive (soit une valeur de probabilité inférieure à 0,05). Cette convention du risque à 5 % n'est plus valable si l'on effectue davantage de tests. On utilise alors des corrections comme celle de Bonferroni qui divise la significativité par le nombre de tests. Pour une analyse sur l'ensemble du génome, il faut donc pour chaque SNP testé une valeur de significativité de l'ordre 0,00000001 ( $10^{-8}$ ) !! Ce qui nécessite des nombres très élevés de personnes autistes et de témoins pour avoir des valeurs significatives au niveau du génome entier !

\*5. Dans le cas de rs10099100, l'allèle C a une fréquence de 0,33 dans la population générale et de 0,35 chez les personnes autistes. Cette différence est faible (l'allèle est seulement 1,08 fois plus fréquent chez les personnes autistes) mais elle est significative ( $P = 1 \times 10^{-8}$ , soit 0,00000001).

\*6. Pour rappel, l'héritabilité est de 0 quand la différence entre les personnes n'est pas génétique et l'héritabilité est de 1 quand cette différence est d'origine totalement génétique.

\*7. L'épistasie est l'interaction entre les variations génétiques. Il se peut que les effets de chaque variation s'additionnent, mais il est aussi possible que leurs effets se multiplient. Par exemple, prises isolément, deux variations ont des petits effets mais, ensemble, elles vont avoir un effet plus grand que la somme de leurs effets. Pour reprendre une image que Temple Grandin m'avait empruntée pour son merveilleux livre avec Richard Panek *The Autistic Brain : Thinking across the Spectrum*, Houghton Mifflin Harcourt, 2013, tr. fr. *Dans le cerveau des autistes*, Odile Jacob, 2014 : quand vous avez la nitro et la glycérine seules ça va, mais quand les deux se mélangent, l'effet est détonant !

\*8. Une forme de transmission des caractères sans modifier la séquence des nucléotides de l'ADN.

\*9. En 2022, les choses ont changé. Peter Visher utilise maintenant les données de séquençage du génome complet et, grâce à l'information des variants rares, il peut expliquer quasiment toute l'héritabilité de la taille.

\*10. La pléiotropie, une variation génétique, va jouer un rôle dans plusieurs phénotypes (par exemple une variation génétique va augmenter la probabilité d'être autiste et aussi la probabilité d'avoir un QI plus élevé).

---

\*1. « J'accepte le chaos, je me demande s'il m'accepte... »

\*2. Certains résultats d'électrophysiologie montreraient que les vésicules synaptiques ne libèrent qu'une partie des transmetteurs. Les scientifiques appellent cette théorie le « *kiss and run* » que l'on pourrait traduire par « un baiser et on s'échappe ». La vésicule s'approcherait de la membrane présynaptique, fusionnerait brièvement avec elle, libérerait une partie de sa cargaison de neurotransmetteurs et repartirait avant d'avoir tout largué dans le pool des vésicules de la présynapse. Certains gènes associés à l'autisme comme les gènes de la famille RIMS sont des acteurs clés de ce processus.

\*3. Certaines molécules ont d'ailleurs donné leur nom à la famille de récepteurs qui les fixe. Le NMDA, l'AMPA et le Kainate sont des agonistes respectivement des récepteurs NMDA, AMPA et kainate. D'autres molécules comme la lamotrigine bloquent la libération de glutamate ou, comme la kétamine, bloquent le canal des récepteurs NMDA.

\*4. Rappel : un CNV est défini comme un segment d'ADN dont le nombre de copies est différent de celui trouvé dans le génome de référence.

\*5. Le syndrome d'Angelman est caractérisé par une déficience intellectuelle sévère et développementale, un langage limité ou non fonctionnel, des problèmes d'équilibre et de mouvement, des crises et des problèmes de sommeil. Les enfants ont généralement une personnalité joyeuse et un intérêt particulier pour l'eau. Ce syndrome est causé par des anomalies du chromosome 15 et l'on soupçonne que le gène *UBE3A* est majeur dans ce syndrome. C'est un des rares syndromes où l'origine parentale de la copie est importante car plusieurs gènes dans ce segment d'ADN sont soumis à un processus épigénétique connu sous le nom d'« empreinte génomique ».

\*6. Notamment les travaux des équipes d'Adrian Bird en Écosse et d'Huda Zoghbi aux États-Unis.

\*7. En particulier, le système ubiquitine-protéasome (UPS) joue un rôle central dans la dégradation des protéines et, par conséquent, dans la régulation de la composition des protéines à la synapse. Le gène *UBE3A*, qui code pour une ubiquitine-ligase, est muté chez les patients atteints du syndrome d'Angelman ou dupliqué chez certaines personnes autistes. L'activité neuronale augmente la transcription de *UBE3A* (via la voie *MEF2C* que nous avons vue précédemment) et régule le développement des synapses excitatrices.

\*8. En particulier les mutations des gènes *MEF2C*, *FMRI*, *NF1*, *PTEN*, *SYNGAP1*, *EIF4E* et *CYFIP1*.

\*9. Il existe peu d'études *post mortem* des cerveaux de personnes autistes. Certains travaux montrent des arborisations synaptiques plus importantes chez les patients avec syndrome de l'X fragile mais ces résultats doivent être répliqués pour confirmation. Fétit R. *et al.*, « The neuropathology of autism : A systematic review of post mortem studies of autism and related disorders », *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2021, 129, p. 35-62.

\*10. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technologie non invasive qui produit des images anatomiques détaillées qui peuvent être assemblées pour former un modèle en trois dimensions. La personne est placée dans un scanner et grâce à des aimants très puissants, on détecte le changement de direction de l'axe de rotation des protons présents dans l'eau qui compose le cerveau.

\*11. Ce biais de publication des résultats positifs est un problème en biologie et de nombreux instituts comme le National Institute of Health – l'équivalent aux États-Unis de l'Institut national de recherche médicale (Inserm) en France – proposent des solutions à ce problème de réplication scientifique, comme celle de promouvoir la publication des résultats négatifs, et surtout d'obliger le partage de données entre équipes de recherche.

\*12. L'imagerie est dite « fonctionnelle » car elle affiche les contrastes dus aux différents niveaux d'oxygène dans le sang. Plus les neurones d'une région du cerveau sont sollicités, plus ceux-ci vont consommer de l'oxygène. Cette technique d'imagerie a été découverte par le biophysicien et neuroscientifique japonais Seiji Ogawa en 1990. Le signal appelé BOLD est un indicateur de l'activité neuronale car plus une région va utiliser ses neurones, plus ils vont consommer de l'oxygène. Si le signal BOLD est différent dans une certaine région cérébrale lors d'une tâche cognitive, on dit alors que la région en question est activée.

\*13. Les régions ne sont pas nécessairement connectées par des fibres neuronales (une troisième région B peut faire la liaison entre A et C) mais elles « fonctionnent en phase ».

\*14. L'IRMf-RS permet de détecter plusieurs réseaux fonctionnellement connectés comme le « réseau du mode par défaut » (en anglais *default mode network* ou DMN). Le DMN est un système cérébral interconnecté et anatomiquement défini qui s'active de préférence lorsque les individus se concentrent sur des tâches internes telles que la rêverie, la vision de l'avenir, la récupération de souvenirs et l'évaluation du point de vue des autres. C'est le réseau le plus étudié à l'état de repos et le plus facilement visualisable. D'autres réseaux sont discernables : les réseaux sensorimoteurs et le réseau de la saillance et de l'attention.

\*15. Un « potentiel de réponse évoqué » désigne la modification du potentiel électrique quand le système nerveux répond à une stimulation sensorielle (une image, un son...).

\*16. Le valproate est ce fameux antiépileptique qui augmente les cas d'autisme chez les bébés issus de mères utilisant ce médicament pendant leur grossesse.

\*17. Il est bien connu pour son rôle dans le maintien de l'équilibre car des lésions du cervelet entraînent des troubles du contrôle moteur et de la posture. Le cervelet n'est pas à l'origine du mouvement mais il va plutôt modifier le mouvement pour le rendre plus adapté et précis. Par exemple, grâce aux signaux qu'il reçoit des récepteurs vestibulaires ou propriocepteurs, le cervelet va moduler les commandes aux motoneurones pour compenser les changements de position du corps ou les modifications de la charge musculaire. Son rôle dans la coordination des mouvements volontaires et dans l'apprentissage moteur est donc crucial (par exemple, pour apprendre comment anticiper ses mouvements pour rattraper ou renvoyer un ballon ?).

\*18. Cela s'appelle une mutation conditionnelle : par exemple le gène va être supprimé uniquement à une période du développement ou uniquement dans des cellules ou des régions spécifiques du cerveau.

\*19. Le syndrome de Williams est caractérisé par une déficience intellectuelle légère à modérée et des difficultés dans les tâches visuo-spatiales, comme le dessin et l'assemblage de puzzle, mais les personnes ont tendance à bien se débrouiller dans les tâches impliquant le langage parlé et la musique. Elles ont une personnalité extravertie et engageante et ont tendance à s'intéresser de très près aux autres. Néanmoins, on observe couramment des troubles du déficit de l'attention, des problèmes d'anxiété et des phobies. Ce syndrome est causé par une délétion d'un segment du chromosome 7. Fait extraordinaire, une duplication de ce même segment d'ADN est associée à l'autisme et à des troubles du langage sévères.

\*20. Dans la même étude nous montrons aussi que le délai de réponse est aussi négativement corrélé avec le score polygénique pour le test « Lire l'esprit dans les yeux » (moins vous avez de variations génétiques associées à la reconnaissance des émotions et des pensées dans le regard des autres, plus le délai d'arrivée de l'onde N170 est grand).

\*21. Les personnes autistes présentaient des gestes stéréotypés, des tics, des postures et des démarches inhabituelles, et aussi des « orteils striataux » – une extension inhabituelle des gros orteils vers le haut – qui sont observés lors d'atteintes du striatum. Damasio A. R., Maurer R. G., « A neurological model for childhood autism », *Arch. Neurol.*, 1978, 35 (12), p. 777-786.

\*22. Nous avons pu voir ensuite qu'à l'intérieur du striatum, il existe différents compartiments appelés striosomes.

\*23. La *missmatch negativity* (MMN) a été découverte en 1978 par le psychologue finlandais Risto Näätänen. C'est une réponse du cerveau à un stimulus déviant au sein d'une séquence de stimuli par ailleurs réguliers. Cette réponse est détectée par électroencéphalographie et consiste en un potentiel négatif dont les sources se trouvent dans le cortex auditif primaire, le gyrus frontal inférieur et le cortex insulaire et dont la latence typique est de 150 à 250 ms après le début du stimulus déviant.



---

\*1. « Je suis unique, comme tout le monde. » Dans leur bande dessinée *María et moi*, Miguel et María Gallardo ont placé cette phrase sur le T-shirt de la fille autiste (tr. fr. A. Carrasco Rahal, Rackham Éditions, 2010).

- 
- \*1. L'éthylène-diamine-tétra-acétique dont la formule chimique est  $C_{10}H_{16}N_2O_8$ .
  - \*2. Les folates désignent une forme dérivée de l'acide folique. Ils sont indispensables à la fabrication de l'ADN et de l'ARN et des acides aminés nécessaires à la croissance des cellules (Doctissimo).
  - \*3. Citation extraite du film *Le Modèle de Denver* réalisé par Sophie Robert, Océan Invisible Productions, coproduction Ninsun Project. En 2012, Bernadette Rogé est professeure émérite de l'université de Toulouse. Voir « Le modèle de Denver au Sessad SMILE du CeRESA » sur YouTube (<https://www.youtube.com/watch?v=-0xS7PoIhrU>).
  - \*4. Un essai randomisé est un essai où aléatoirement les personnes reçoivent soit le traitement à tester, soit l'accompagnement classique. Ensuite, des chercheurs non informés dans quel groupe la personne se trouvait vont évaluer son évolution selon divers critères tels que celui de son autonomie dans la vie quotidienne (par exemple *via* les scores aux questionnaires des échelles Vineland).
  - \*5. La France a été condamnée par le Conseil de l'Europe en 2004, 2007, 2008, 2012 et 2014.

- 
- \*1. SFARI, Simons Foundation Autism Research Initiative.
  - \*2. SPARK, Simons Foundation Powering Autism Research for Knowledge.
  - \*3. Ce décalage entre l'horloge interne et le jour et la nuit s'est vu de façon flagrante quand, en 1962, Michel Siffre, un géologue de 23 ans, fait l'expérience de rester seul dans une grotte, sans information concernant l'heure de la journée et ce pendant 58 jours ! Sa vie active et son sommeil se sont totalement désynchronisés et, à sa sortie, il sera incapable d'évaluer le temps qui s'est écoulé (il pensera être resté « uniquement » 33 jours sur les 58 effectifs !). Ce phénomène est appelé « libre cours » (en anglais *free running*) : on suit sa propre horloge biologique sans prendre en compte les données du jour et de la nuit.
  - \*4. ASMT pour acétylsérotinine O-méthyltransférase.
  - \*5. Tabuchi K. *et al.*, « A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice », *Science*, 2007, 318 (5847), p. 71-76.
  - \*6. Fabrice a eu l'idée géniale d'utiliser des Kinect de Microsoft : ces dispositifs de caméra sont utilisés sur des comptes de jeux Xbox pour suivre et interpréter les gestes de joueurs.
  - \*7. Ces souris portent un segment d'ADN particulier qui empêche le fonctionnement du gène *MECP2*. Ce segment contient des séquences d'ADN qui sont reconnus par des outils moléculaires très complexes qui peuvent ensuite retirer ce segment d'ADN du génome de la souris et ainsi refaire fonctionner le gène *MECP2*. Cette manipulation n'est pas possible chez l'humain car les mutations n'ont pas ces séquences d'ADN spécifiques.
  - \*8. En 2012, le prix Nobel de physiologie ou de médecine a été attribué conjointement à Sir John B. Gurdon et Shinya Yamanaka pour avoir découvert que les cellules matures peuvent être reprogrammées pour devenir pluripotentes, c'est-à-dire capables de se différencier en d'autres types cellulaires. Grâce à un cocktail de facteurs de transcription, il est donc possible de dériver des cellules de sang ou de peau en cellules souches induites et pluripotentes (iPSC pour *induced pluripotent stem cells*) puis en neurones. Cette approche a permis pour la première fois d'étudier des neurones possédant le génome des personnes autistes.
  - \*9. Lisphem pour Effect of Lithium in patients with autism spectrum disorder and Phelan McDermid syndrome.

---

\*1. Les A'Reps ont été recrutés début 2019 parmi près de 100 candidatures européennes. Le recrutement a tenté de tenir compte d'un éventail de forces, de besoins et de difficultés des personnes autistes, de facteurs tels que le sexe, l'âge, les capacités intellectuelles, la nationalité, l'expérience de vie et les intérêts. La sélection a été faite avec le soutien du comité directeur des A-Reps, un petit groupe de personnes invitées par l'association Autistica et intéressées à aider au fonctionnement du groupe d'A-Reps tout au long du projet.

\*2. Le dispositif Vivre et travailler autrement est emblématique, car il illustre justement le passage de la discrimination négative à la discrimination positive pour les personnes autistes qui paraissent les plus éloignées du monde du travail. Considérées d'emblée comme inaptes à vie, Jean-François Dufresne a su démontrer qu'avec un accompagnement adapté, un certain nombre d'entre elles, qui ne présentent pourtant pas les prérequis standard attendus pour intégrer le monde du travail, pouvaient elles aussi devenir une véritable « valeur ajoutée » pour une entreprise. Andros a été la première à relever le défi, et s'il a fallu au départ convaincre, ce sont bien aujourd'hui les qualités avérées des personnes autistes qui incitent d'autres entreprises à tenter l'aventure. La pensée en détails et la capacité à persévérer dans une tâche de manière rigoureuse et répétée par exemple induisent un sens de la précision et un attachement à la finalisation du travail bien fait. Andros a ainsi constaté que le fait que ses salariés autistes pèsent au gramme près chaque ingrédient nécessaire aux recettes permettait des économies de plusieurs milliers d'euros à l'année sur leurs matières premières !

\*3. En 2022, les étudiants en thèse et les postdoctorants sont rémunérés, respectivement, 2 100 euros et 2 700 euros bruts environ. En France, un chercheur débute en moyenne avec un salaire de 2 300 euros et perçoit 6 000 euros bruts en fin de carrière, à condition d'avoir passé les concours de directeur de recherche ou de professeur.

\*4. Les personnes nées très prématurément ont, après l'âge de 16 ans, un risque 2,5 à 7,4 fois plus élevé d'être hospitalisées pour un trouble psychiatrique que la population générale.

\*5. Nous utilisons de nouvelles mesures statistiques, comme les « modèles normatifs » qui prennent en compte non seulement la moyenne des mesures entre le groupe dit « normal » et l'autre dit « anormal », mais toute la diversité des personnes que l'on étudie.

---

\*1. Acronyme de *early symptomatic syndrome eliciting neuropsychiatric clinical examination* (syndrome symptomatique précoce nécessitant un examen clinique neuropsychiatrique).

\*2. Seulement pour une partie de la population mondiale qui a le droit et les moyens de le faire. Certains pays comme la France interdisent à leurs citoyens de faire le séquençage de leur génome. Le prix de ce type d'analyse est de l'ordre de 99 euros en moyenne pour un génotypage et de 550 euros en moyenne pour un séquençage de génome complet.

\*3. Un clin d'œil à Josef Schovanec et à son livre *Voyages en Autistan* ! (Plon, 2015).

\*4. Programme national d'inclusion universitaire pour les personnes autistes.

---

\*1. Il en est de même de la classification internationale des maladies (CIM) rédigée par l'Organisation mondiale de la santé.

\*2. Le DISCO a pu être développé grâce à la générosité de Lady Astor de Hever, l'auteur de *Loving Olivia : Bringing Up My Autistic Daughter* (Rodale, 2006). Dans le domaine de l'autisme, beaucoup d'avancées sont le fruit de donateurs indépendants ou de fondations.

\*3. Le SCQ (Social Communication Questionnaire) a été conçu comme une version simplifiée de l'ADI-R avec 40 questions. Les cliniciens utilisent les caractéristiques « depuis le début de la vie » de la personne pour étayer un diagnostic et les caractéristiques « actuellement » pour évaluer les difficultés présentes et diriger vers des prises en charge adaptées.

\*4. Une sensibilité de 1 permet de diagnostiquer 100 % des personnes autistes ; une sensibilité de 0,75, 75 % seulement, les 25 % restants échappant au diagnostic. La spécificité du test est sa capacité à n'identifier que les personnes autistes. Un test avec une spécificité de 1 indiquerait qu'effectivement toutes les personnes positives au test sont bien autistes alors qu'une spécificité de 0,75 indiquerait que 25 % des personnes positives au test ne sont pourtant pas des personnes autistes selon les critères des cliniciens (on dit alors que l'on a 25 % de « faux positifs »). Pour l'ADI, la sensibilité est environ de 0,52 (intervalle de confiance à 95 % : 0,32-0,71) et la spécificité est de 0,8 (0,61-0,95). Pour l'ADOS, la sensibilité est de 0,94 (0,89-0,97) et la spécificité de 0,80 (0,68-0,88). Pour la CARS, la sensibilité est de 0,80 (0,61-0,91) et la spécificité est 0,88 (0,64-0,96).

\*5. La déficience intellectuelle est légère pour un QI entre 50 et 70, elle est moyenne à sévère pour un QI entre 20 et 50, et elle est profonde quand le QI est inférieur à 20.

\*6. Le M-CHAT (ou sa version avec suivi des bébés le M-CHAT-R/F) a été développé en 2001 par Diana Robins et ses collègues à l'Université du Connecticut (États-Unis) à partir du CHAT (un jeu de mots car *chat* veut dire « bavarder » en anglais) développé par Simon Baron-Cohen en 1992. Le Communication and Symbolic Behavior Scale-Developmental Profile (CSBS-DP) permet d'estimer le développement de la communication et des comportements symboliques. Sur un échantillon de plus de 5 000 bébés âgés de 6 à 24 mois, cet outil a permis de détecter 56 enfants sur 60 (93 %) qui ont reçu plus tard un diagnostic d'autisme à l'âge de 3 ans et plus.

\*7. Pour les enfants dont le score total était supérieur à 3 : 47,5 % (intervalle de confiance à 95 % : 0,41-0,54) ils ont reçu plus tard un diagnostic d'autisme et 94,6 % (0,92-0,98) ont présenté un retard de développement cognitif.

\*8. Le syndrome de Rett, le syndrome de l'X fragile, le syndrome de sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome d'Angelman et plusieurs maladies métaboliques.

\*9. La cooccurrence de troubles psychiatriques ou somatiques chez les personnes autistes est la règle plutôt que l'exception ! Les études montrent que 70 à 96 % des personnes autistes ont au moins un autre trouble psychiatrique en plus d'un diagnostic d'autisme.