

Résumé des interventions du Colloque Institut Pasteur du 30 mars  
2019 :

**L'Autisme que nous enseigne la recherche ?**

**Stewart Cole, introduction**

Durant son mot d'introduction faisant suite au discours d'accueil de Bourgeron, l'objectif de la journée a été présenté : rencontre entre scientifiques, associations et familles. Aucune mention des autistes. Le lexique de la pathologie et de la maladie fut employé d'emblée.

**Hélène Gilardi, directrice de l'hôpital Robert Debré**

Service spécialisé en troubles du neuro-développement et troubles associés (50 % des patients). Axe majeur de la stratégie 2025 du service. Participe à l'appel à projets Centre d'Excellence Autisme.

**Danièle Langlois, Autisme France**

A évoqué son souhait de sortir de l'obscurantisme psychanalytique, défendu la scolarisation inclusive... Invite les intervenants au congrès d'Autisme Europe (Nice, 13-15 septembre 2019). Insiste sur la génétique, les familles, y compris jusqu'à la thérapie génique et au traitement (avec quelques légers guillemets). Dit qu'être autiste est souvent très compliqué et aimerait que « parfois, son fils soit un peu moins autiste ».

**Richard Delorme (Robert Debré)**

Rappel des définitions de l'autisme dans le DSM-5. Long développement sur l'évolution des troubles autistiques pendant l'enfance (utilisation de termes comme « enrayer » ou « canaliser » l'évolution). Une étude sur la perception subjective par les parents semble indiquer que le début des troubles est perçu très tôt (8-20

mois). Par ailleurs, chez un certain nombre de gens, la « sévérité » diminue beaucoup entre 3 et 12 ans, on ne sait pas pourquoi.

Prévalence et causes : la prévalence augmente beaucoup ces dernières années, mais des études qui réanalysent les données depuis les années 1980 suggèrent plutôt une augmentation certes, mais très lente (du genre de 0.8 % à 1.2 %). Le caractère héritable de l'autisme serait confirmé statistiquement, avec un taux d'héritabilité entre 68 % et 96 %.

Rappel des causes folkloriques (parents, vaccins). Des études en cours sur le microbiote et les perturbateurs endocriniens, sans conclusion pour le moment. Des événements obstétricaux, par contre, sont beaucoup plus fortement corrélés, parmi les causes possibles, ainsi que la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse. Dans toutes ces études, il faut souligner que les facteurs de risques étudiés n'ont pas un effet spectaculaire et qu'il faut donc beaucoup de données pour obtenir un résultat statistique pertinent.

### **Thomas Bourgeron (institut Pasteur)**

Rappels de la méthode scientifique : vérifier qu'un article parle des humains ou d'un modèle animal, que les facteurs de risque évoqués sont élevés ou non, est-ce que c'est spécifique à l'autisme, est-ce que les expériences sont répliquables, et est-ce que les mécanismes proposés sont validés biologiquement ?

Rappels de notions de génétique. Depuis les années 80, on est passé de moins de 1 % de cas d'autisme expliqués génétiquement à 10 %-20 %. L'institut Pasteur et FondaMental veulent arriver à 30 %-50 %. Sur ces projets, pas de financement du plan Génomique 2025, mais des fondations privées de philanthropie, ou encore par l'association Autism Speaks.

Beaucoup de résultats autour des gènes impliqués dans le fonctionnement des synapses, notamment le gène SHANK2. Il y a des

recherches autour de neurones isolés en culture cellulaires, de souris génétiquement modifiées, jusqu'à l'effet de différentes substances, notamment un essai clinique au lithium. Un résultat a été obtenu au Japon sur la rémission des symptômes du syndrome de Rett chez la souris (via une mutation du gène MECP2 qui a été "enlevée" à l'âge adulte).

Cette présentation donnait un aperçu des recherches qui ont été présentées le reste de la journée, c'est à dire des recherches orientées vers "soigner l'autisme" et plus particulièrement une seule forme génétique très particulière liée à des mutations uniques.

### **Anna Maruani (Robert Debré)**

Rappels sur l'autisme, les troubles associés et les méthodes utilisées à Robert Debré dans le diagnostic.

Parmi les associations à l'autisme, évoque les troubles non-psychiatriques (constipation, sommeil), psychiatriques (TDAH, anxiété, dépression) et les sensoriels (synesthésie, sensibilité). En plus des tests ADI-R, SRS, ADOS, WISC-V, elle mentionne aussi l'importance de bilan orthophoniques ou psychomoteurs, et de s'intéresser aux troubles somatiques.

Parmi les recherches sur les troubles associés, une étude sur les mutations du gène CNTN6 (encodant les protéines contactines) et le lien avec l'hyperacousie. Également des recherche avec l'aide de l'imagerie pour comprendre les troubles du sommeil (glande pinéale, mélatonine).

L'un des rares exposés insistant sur les troubles associés et l'intégration dans les prises en charge diagnostiques. Le poids de la génétique et des antécédents familiaux est très fort dans la présentation.

## **Claire Leblond (génétique, Paris 7)**

Rappel sur la génétique et les progrès techniques depuis les années 80 (du caryotype, à l'électrophorèse, puis au séquençage des portions d'ADN codant, et dans un futur proche, de l'ADN non codant).

Exemples de mutations étudiées dans les recherches. Les mutations peuvent être aussi bien dominantes que récessives, transmises ou « de novo » (présentes chez l'enfant mais pas les parents). Dans l'étude du rôle de ces gènes il est très important de disposer d'un groupe témoin dans les études statistiques, et la rareté des mutations étudiées fait que c'est difficile.

Une liste de gènes impliqués dans des formes d'autisme a été établie (la liste SPARK) avec 80 gènes mentionnés. Certains gènes seuls peuvent impliquer un autisme, d'autres mutations fonctionnent plutôt en accumulation (2 à 4 mutations en même temps).

Exemples: SHANK2, SHANK3, NLGN3X, NLGN4X, CNTN6.

L'équipe a développé un outil (Gravity) qui permet de visualiser les relations entre protéines afin de mieux étudier les combinaisons de mutations (surtout si elles interviennent dans une suite de protéines fonctionnant ensemble).

Les mutations les plus abondamment étudiées par les intervenants sont celles des gènes SHANK, notamment lorsqu'elles perturbent de manière très fondamentale le fonctionnement des synapses.

Notamment celle du gène SHANK2, appelée « syndrome de Phelan-McDermid ». A noter également des « métaphores de neurotypique », probablement liées au style de l'exposé.

## **Guillaume Dumas (neurosciences)**

Rappels sur les différentes échelles du cerveau, du potentiel d'action au niveau du neurone, à l'électroencéphalogramme. Dans les dernières évolutions, il s'intéresse à des EEG enregistrés simultanément sur deux personnes pour étudier les interactions (notamment sociales). En particulier, il faut différencier la réaction à un simple stimulus (photo ou vidéo d'une personne) de l'interaction avec une vraie personne, car les observations peuvent être très différentes. Une étude plus poussée autour du changement des ondes cérébrales pendant une action ou l'observation d'une action a permis par exemple d'invalider la théorie des « neurones miroirs cassés ».

Les études statistiques sont très difficiles: variations selon le choix de la méthode logicielle utilisée, hétérogénéité des profils (il faudrait stratifier les données en plusieurs groupes pour obtenir des résultats probants, et sortir de l'analyse binaire « cas vs témoins »). Initiatives regroupées dans le projet SoNeTAA.

De toutes les interventions, probablement la plus intéressante et la moins pathologisante. Peu de conclusions, mais des informations permettant de « comprendre comment fonctionne la personne autiste ».

### **Roberto Toro (neurosciences)**

Présentation de projets autour de l'imagerie, notamment IRM. Dans l'autisme, on ne sait pas quoi chercher ou regarder, il y a des projets de bases de données d'imagerie cérébrale (ABIDE, IMPAC, UK biobank). Notamment, le projet ABIDE a permis d'invalider des études fumeuses sur la taille du corps calleux ou du cervelet des personnes autistes.

### **Élodie Ey (modèles cellulaires et modèles animaux)**

Présentation des modèles animaux (souris). On introduit des modifications génétiques dans les souris en introduisant des cellules

mutantes dans des embryons (souris chimères) puis en sélectionnant leur descendance. Étude symptomatique des souris obtenues (communication atypique, comportements stéréotypés).

Les tests se font sur les gènes SHANK2 et SHANK3. Le but est d'étudier des propositions thérapeutiques. Le but de ces études est très clairement de déterminer des pistes thérapeutiques (tests de molécules).

### **David di Gregorio**

Étude de la connectivité neurale. Notamment, le cervelet (70 % des neurones) est impliqué dans la coordination, parole, langage, et le traitement multi-sensoriel.

Parmi les études en cours, la visualisation de l'intégration sensorielle au niveau de certains neurones (cellules granulaires) via des marqueurs fluorescents.

Travaille sur l'intégration sensorielle : intéressant.

### **Richard Delorme (Robert Debré)**

Dans la rubrique « intervenir » (comprendre : soigner).

Étude sur la mutation du gène SHANK3 (Phelan-McDermid). Ce cas serait plus fréquent que le X fragile. Des tests de molécules sur des neurones en culture ont remarqué un effet du valproate (Depakine) et du lithium, mais dans les deux cas, on s'attend à des effets secondaires.

Un test sur une petite fille avec du lithium a montré une amélioration des symptômes en 3 mois. L'amélioration est mesurée quantitativement par les scores aux tests de troubles autistiques ou d'adaptation sociale. Le lithium a été arrêté parce qu'il accentuait l'hyperactivité.

Les essais constituent le projet AIMS-2.

## Eva Loth

Suite de l'exposé précédent. Plutôt consacré à la vision globale autour des études cliniques. Les questions les plus fréquentes des parents : la trajectoire développementale, les traitements, les causes.

On essaie de distinguer des groupes biologiques via des biomarqueurs (à préciser). Objectif affiché : caractériser les personnes par les tests cognitifs, l'eye tracking, IRM, EEG, marqueurs génétiques, inflammatoires, ou encore microbiote, dans le but de réaliser un diagnostic prénatal ou postnatal. Il est entendu qu'il n'y aura pas de caractéristique biologique partagée par toutes les personnes autistes.

Les thérapies comportementales sont présentées comme longues et coûteuses, difficilement applicables à la vie réelle. L'essai AIMS-2 est censé appeler des contributions et des avis extérieurs via les A-REPs (Autism Representatives).

Grâce à cet exposé final, **on comprend la finalité du projet : préparer l'opinion politique et médiatique à notre extinction.** Une minute après le début de l'intervention d'Eva Loth, Thomas Bourgeron est monté sur scène afin d'écartier ses cheveux qui cachaient son visage, « pour qu'on voit ses beaux yeux ». Choquant de sexisme.

## Interventions de conclusion

Suivent des interventions de Claire Compagnon, de Samuel Le Bihan (pour présenter Autisme Info Service, encore un « service » sans aucune implication des autistes dans le dispositif, mais nous publierons bientôt à ce sujet), et Erik Orsenna, invité d'honneur. Pas d'intervention de Laurent Savard.