

Communiqué de presse 15 mai 2007 – Institut Pasteur

Identification d'un gène associé à l'autisme

Une équipe de l'Institut Pasteur vient d'identifier un nouveau gène associé à l'autisme. Le rôle clé de ce gène dans la synthèse de la mélatonine apporte de nouvelles informations sur ce trouble du développement, atteignant les jeunes enfants, et dont l'origine demeure encore très mystérieuse. Ces travaux sont publiés en avant-première sur le site de la revue *Molecular Psychiatry*.

L'autisme est un syndrome complexe, classé parmi les troubles envahissants du développement, qui apparaît avant l'âge de 3 ans. Il est caractérisé par des déficits dans les interactions sociales et la communication, associés à un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Aujourd'hui, un enfant sur 200 serait atteint d'autisme, avec une fréquence quatre fois plus élevée chez les garçons.

Depuis plusieurs années, de nombreuses recherches ont été menées pour identifier les gènes associés à l'autisme. En 2003, puis en 2006, deux études menées par le groupe Génétique humaine et fonctions cognitives dirigé par Thomas Bourgeron à l'Institut Pasteur (1) avaient permis d'identifier, chez certaines personnes atteintes d'autisme ou du syndrome d'Asperger (forme moins sévère de l'autisme), des mutations altérant des gènes (NLGN3, NLGN4 et SHANK3) impliqués dans la formation des synapses, zones de communication entre les neurones.

Cette équipe de l'Institut Pasteur s'est depuis intéressée à une région particulière des chromosomes X et Y, appelée région pseudo-autosomique 1 (PAR1). Des altérations de cette région avaient été observées chez des personnes avec autisme, mais le ou les gènes en cause n'avaient pas été identifiés.

Le groupe de l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Inserm, des services de psychiatrie parisiens (CHU de Créteil et hôpital Robert Debré de l'AP-HP) et du département de psychiatrie de l'université de Göteborg (Suède), a étudié dans cette région PAR1 un gène, appelé ASMT. Ce gène code une protéine de la voie de synthèse de la mélatonine. La mélatonine est produite principalement la nuit par la glande pinéale et joue un rôle important dans la régulation des rythmes biologiques circadiens (nuit/jour), comme les rythmes veille-sommeil. Un taux bas de mélatonine chez les personnes avec autisme avait déjà été rapporté par trois équipes indépendantes, mais la cause du déficit n'était pas connue. Dans ce nouveau travail, les chercheurs ont observé que plus de la moitié des enfants atteints d'autisme avaient des taux bas de mélatonine (moins de la moitié du taux témoin) et que cette faible concentration était corrélée à un déficit de l'enzyme ASMT. De plus, des mutations du gène ASMT qui altèrent l'expression ou la séquence de la protéine ont été identifiées chez certains sujets, démontrant ainsi l'origine génétique du déficit enzymatique chez quelques familles.

Les auteurs de ce travail insistent sur le fait que la présence d'un taux bas de mélatonine chez une personne n'est pas obligatoirement associé à l'autisme. "En effet, explique Thomas Bourgeron, plusieurs parents d'enfants atteints d'autisme ont des taux bas de mélatonine sans avoir de troubles autistiques. Ainsi, les conséquences directes de ce déficit en mélatonine restent à préciser. Notre hypothèse est que la baisse en mélatonine pourrait avoir un rôle direct sur les réseaux neuronaux et ainsi amplifier l'effet d'autres atteintes génétiques chez l'enfant ou indirectement affecter les rythmes veille-sommeil rendant les enfants atteints plus

vulnérables à d'autres facteurs de sensibilité".

Les troubles du sommeil sont très fréquents chez les personnes avec autisme et deux études récentes montrent que l'utilisation de la mélatonine semble améliorer le sommeil des enfants. Ces études, qui ont testé l'efficacité de la mélatonine dans l'autisme, ne concernent malheureusement qu'un nombre restreint d'enfants et nécessitent d'être approfondies afin de mieux évaluer l'efficacité de la mélatonine sur l'amélioration du sommeil et des autres troubles présents chez les personnes atteintes comme les troubles du langage et de la communication sociale.

Plus que jamais, la recherche des gènes associés à l'autisme nécessite la collaboration des familles pour mieux poursuivre ces nouvelles pistes d'étude et préciser les origines de ces troubles complexes.

Cette étude a été menée avec le soutien de l'Institut Pasteur, l'Inserm, la Délégation à la Recherche Clinique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, la Fondation France Télécom pour la recherche sur l'autisme, la Fondation de France, la Fondation pour la Recherche Médicale, le 6ème cadre de la recherche européenne, la Fondation biomédicale de la Mairie de Paris, la Fondation NRJ, Cure Autism Now et Swedish Science Council.

Sources :

(1) Voir communiqués de presse du 31 mars 2003 et 18 décembre 2006

(2) " Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders" : Molecular Psychiatry, en ligne 15 mai 2007.

J Melke¹, HG Botros (1), P Chaste (1), C Betancur (2), G Nygren (3), H Anckarsäter (3,4), M Rastam (3), O Stahlberg (3), IC Gillberg (3), R Delorme (1), N Chabane (5), M-C Mouren-Simeoni (5), F Fauchereau (1), CM Durand (1), F Chevalier (1), X Drouot (6), C Collet (7), J-M Launay (7), M Leboyer (2,8), C Gillberg (3,9), T Bourgeron (1,10) and the PARIS study

1. Groupe Génétique humaine et fonctions cognitives, Institut Pasteur, Paris
2. Inserm U513, Université Paris XII, Créteil
3. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Göteborg University, Suède
4. Institute of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Suède
5. Service de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent, hôpital Robert Debré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France
6. Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, hôpital Henri Mondor, Créteil
7. Service de Biochimie, IFR 139, hôpital Lariboisière, AP-HP, EA 3621, Faculté de Pharmacie, Paris
8. Département de Psychiatrie, hôpital Henri Mondor et Albert Chenevier, AP-HP, Créteil
9. Saint George's Hospital Medical School, Londres, Royaume-Uni
10. Université Denis Diderot Paris 7, Paris