

Mardi 29 février 2012

Maladie de Lyme : un diagnostic difficile

La clé du diagnostic d'une borréliose réside dans une confrontation des données cliniques et sérologiques. Le centre national de référence des borrélioses à Paris, avec une antenne à Strasbourg (Université Louis-Pasteur), est compétent pour les sérologies. « Le Quotidien » s'est adressé à des spécialistes pour répondre à quelques questions.

• Le diagnostic biologique de la maladie de Lyme pose-t-il des difficultés ?

On n'a pas de possibilité de mise en culture des bactéries *Borrelia*, ni d'identification de façon certaine. Il n'y a pas de diagnostic en urgence, ni d'antibiogramme, la maladie est donc d'un diagnostic difficile sur le plan microbiologique, explique le Dr Laurence Drieux-Rouzet (service de microbiologie de l'hôpital Charles-Foix, Ivry). Lors de la phase aiguë, il faut attendre la montée des anticorps et la sérologie n'est réalisable qu'après deux à trois semaines. On peut demander un contrôle par la suite en cas de forte suspicion, si le résultat n'est pas positif.

Sur le site de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), on trouve les recommandations pour instruire ce diagnostic. Sur la base d'une suspicion de l'infection (morsure de tique, expression clinique aiguë avec un érythème migrant, des arthralgies etc.), un test de type ELISA est pratiqué en premier. Lorsque les résultats sont positifs ou douteux (montrant un taux qui encadre le seuil de positivité), on procède à une recherche spécifique des anticorps par test Western blot ou Immunoblot. Le Western Blot n'est pas demandé en l'absence d'une positivité d'un ELISA. « *Le diagnostic n'a une vraie bonne valeur que lorsque la recherche biologique est prescrite sur une orientation clinique* », souligne le

Dr Drieux-Rouzet.

• Les seuils de positivité sont-ils différents d'un laboratoire à l'autre ?

Il existe plusieurs kits ELISA, et de ce fait les valeurs sont différentes de l'un à l'autre. Quant au Western blot, il est possible de l'interpréter en positif en prenant en compte un score différent, explique le Pr François Bricaire (La Pitié-Salpêtrière). Là encore, cela ne donne pas un diagnostic, en l'absence de données cliniques.

• Y a-t-il un risque de faux positif ?

Il y a plus de faux positifs que de faux négatifs avec le Western blot. Il y a des réactions croisées possibles avec les anticorps de l'EBV, la MNI, la tréponématose ; si le patient a reçu des immunoglobulines, cela peut aussi donner des faux positifs. Les résultats sont toujours à interpréter en confrontant à la clinique.

Lors de la phase tardive de la maladie, même en présence d'une sérologie positive, cela ne donne pas une preuve que les symptômes allégués sont en rapport avec une maladie de Lyme, souligne le Pr Bricaire. Les signes ne sont pas spécifiques : symptômes neurologiques mal systématisés, signes cutanés chroniques, fatigue, céphalées, troubles du sommeil, peuvent se rapporter à d'autres origines.

Dr BÉATRICE VUAILLE

Le Quotidien du Médecin du 29/02/2012

Share [Plus](#)

Par Chronimed

Mardi 29 février 2012

Prothèse de hanche au chrome et au cobalt : un nouveau scandale sanitaire

Paris, le mercredi 29 février 2012 – « *La pose de prothèses de hanche est une des grandes réussites de la médecine moderne* ». L'affirmation n'est pas lancée par un orthopédiste ou un représentant de fabricant de prothèses : elle est assénée par la responsable de la publication du BMJ, le Dr Fiona Godlee, qui vient pourtant de faire paraître dans ses colonnes un article au vitriol sur les dangers associés aux prothèses de hanche contenant du chrome et du cobalt. Cette longue enquête sur les risques liés à ces métaux et sur l'omerta qui aurait longtemps pesé en la matière ne se veut pas une remise en cause des bénéfices apportés par cette technique. Mais elle attire l'attention sur un type particulier de dispositif, dite prothèse de hanche de resurfaçage. Après quelques essais dès les années 70, la prothèse totale de hanche en chrome cobalt dans sa forme actuelle est mise au point à Birmingham à la fin des années 80 et est implantée pour la première fois dans cette même ville en 1991. A l'époque, cette technologie est considérée comme très prometteuse, offrant notamment aux patients l'espoir d'une plus longue durée de vie de leur prothèse.

Interdit aux Etats-Unis, toujours disponible en France

Cette promesse va cependant être déçue dans le cas du dispositif ASR, fabriqué par DePuy Orthopaedics, division orthopédique de l'entreprise américaine Johnson & Johnson. Commercialisées partout dans le monde à partir de 2003, ces prothèses vont bientôt être l'objet d'un taux de reprise plus important que celui constaté avec les autres types de matériel. Révélé par le Figaro, un courrier de DePuy daté du 27 août 2010 envoyé aux hôpitaux et cliniques françaises évoque ainsi un taux de reprise de 13 % associé à son dispositif, contre 6 à 8 % pour les autres prothèses. Cependant, avant d'arriver à cette alerte, qui incitait à réaliser des examens complémentaires chez les patients présentant des symptômes inhabituels, de longs mois auront été nécessaires. Le Figaro met en effet en évidence que plus d'un an s'est écoulé avant que le produit ne soit retiré du marché en France, alors que dès 2009, les Etats-Unis et l'Australie en avaient suspendu la commercialisation. La responsabilité de ce retard qui serait dommageable pour le patient incomberait en grande partie à la firme, comme le suggère le Figaro.

Trop mauvais pour être remboursé mais pas assez pour être retiré ?

Cependant, une fois encore l'inaction des autorités de santé peut être suspectée et ce d'autant plus que les mauvais résultats du dispositif ASR n'étaient nullement inconnus des autorités de tutelle françaises. Ainsi, **dans un avis daté du 24 juin 2008** (c'est-à-dire avant le retrait à l'étranger), la Haute autorité de santé (HAS) refusait la demande de remboursement de la prothèse. Pour motiver sa décision, la HAS se reportait notamment au très exhaustif registre australien des prothèses. « *Parmi l'ensemble des prothèses de resurfaçage suivies dans le registre (au nombre de 13, ndr), trois ont été identifiées en raison d'un taux de reprise supérieur à celui de l'ensemble des prothèses de resurfaçage. La prothèse ASR fait partie de ces trois dispositifs* », écrivait à l'époque la HAS qui ajoute : « *Le risque relatif de reprise de la prothèse ASR versus l'ensemble des prothèses de resurfaçage est de 2,18* ». Forts de ces éléments, la HAS concluait : « *Dans l'état actuel des connaissances, les prothèses de resurfaçage n'ont pas fait la preuve de leur supériorité, en terme de survie d'implants et de résultats fonctionnels, par rapport aux prothèses totales conventionnelles* » avant d'achever : « *La Commission d'évaluation des produits et prestations estime que le service attendu de la prothèse de resurfaçage ASR est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations* » ! Ainsi, il apparaît que consciente du caractère éventuellement défectueux d'une prothèse, la HAS ne s'est pas interrogé dans cet avis sur un éventuel retrait mais a uniquement refusé sa prise en charge ! L'absence de coordination entre les agences de l'état et leur incapacité à prendre des initiatives au-delà de leurs compétences strictes sont une nouvelle fois révélées au grand jour par cette affaire.

Des dispositifs médicaux trop peu contrôlés

Mais le « scandale » des prothèses serait relativement limité s'il ne tenait qu'à ce retard du retrait, lié à un taux de reprise un peu plus élevé et ce d'autant plus que le nombre de patients concernés ne dépasse heureusement pas les 400 en France. Cependant, à ce premier élément s'ajoute un phénomène qui concernerait l'ensemble des prothèses de resurfaçage à base de cobalt et de chrome. Cette composition pourrait en effet représenter des dangers pour la santé comme le souligne la Deborah Cohen (rédacteur en chef du BMJ) **dans un long article publié dans sa revue**. Le risque proviendrait de la libération par l'effet des frottements d'ions métalliques, potentiellement dangereux. Or ce phénomène serait loin d'être ignoré par les scientifiques et les fabricants. Dès les années 70 des études ont en effet été menées à ce sujet, comme le relève Deborah Cohen. Pour cette dernière, « *l'incertitude qui entoure* » la question de « *la toxicologie des ions métalliques* » n'aurait pas permis l'autorisation d'un médicament. Cependant, face à des dispositifs médicaux pour lesquels les procédures de mise sur le marché sont beaucoup plus souples, cette question a pu être facilement évacuée, et des milliers de patients exposés sans le savoir à des risques potentiels. Aujourd'hui, des études ont mis en évidence chez certains porteurs de ces prothèses des taux d'ion cobalt supérieur à 300µg/L, un taux six cent fois supérieur à ce que l'on retrouve physiologiquement et également bien plus élevé que celui admis par un fabricant comme DePuy. Autant d'éléments qui devraient une nouvelle fois relancer la polémique sur l'insuffisance de contrôles des dispositifs médicaux. « *Les méthodes de régulation des dispositifs médicaux semblent plutôt dater des années cinquante que du 21e siècle* », constate cité par le BMJ le Pr Nick Freemantle (University College de Londres).

Aurélie Haroche Publié le 29/02/2012

Share

Par Chronimed
Mercredi 29 février 2012

Une pomme par jour éloigne l'allergie

Les patients allergiques au pollen de bouleau ont fréquemment une allergie associée à la pomme se manifestant le plus souvent par un syndrome oral. Cette allergie croisée est en relation avec une similarité des allergènes Bet v 1 du pollen de bouleau et Mal d 1 de la pomme.

L'immunothérapie spécifique au pollen de bouleau n'améliorant pas obligatoirement l'allergie à la pomme, une autre approche thérapeutique s'avère nécessaire pour améliorer le quotidien des allergiques.

L'induction de tolérance est une technique prometteuse confirmée par une étude randomisée contrôlée ouverte menée sur 40 patients ayant une rhino-conjonctivite avec allergie au pollen de bouleau associée à un syndrome oral lors de l'ingestion de pommes confirmé par un test de provocation oral.

L'induction de tolérance orale a été menée chez 27 des ces patients par une administration progressive de doses croissantes de pomme suivie par une phase de maintenance avec consommation d'au moins 3 pommes par semaine. Les 13 autres patients n'ont pas été traités et ont servi de groupe contrôle.

La première dose administrée correspondait à la dose maximale tolérée lors du test de provocation oral. Celle-ci était doublée toutes les 2 à 3 semaines en cas de bonne tolérance de la dose précédente jusqu'à consommation d'une pomme entière, soit 150 à 200 grammes de fruit.

La tolérance d'au moins 128 g de pommes a été obtenue chez 17 des 27 patients dans le groupe actif et chez aucun des témoins (P = 0,0001).

La dose de maintien a été atteinte après un intervalle moyen de 20 semaines (7 à 30). Les patients ont ensuite continué à manger 4 à 7 pommes par semaine.

Cinq patients ont été considérés comme non répondeurs. La dose de maintien n'a pu être atteinte en dépit d'essais répétés.

Des effets secondaires significatifs sont survenus chez 2 patients du groupe actif : une aggravation du syndrome oral lors de la saison pollinique et une diarrhée après 3 semaines de consommation de pomme. Ces 2 patients ont été retirés de l'étude.

Les paramètres immunologiques évalués avant puis après le traitement n'ont pas permis de différencier le groupe traité du groupe contrôle (IgE, IgG4, test d'activation des basophiles). L'acquisition de la tolérance n'est pas définitive, elle doit être entretenue. Un patient a oublié de manger des pommes pendant 1 mois. Il a perdu sa tolérance...

Dr Geneviève Démonet Publié le 29/02/2012

Kopac P et coll. : Continuous apple consumption induces oral tolerance in birch-pollen-associated apple allergy. *Allergy* 2012; 67 : 280-285

Share

Par Chronimed
Mercredi 29 février 2012

Somnifères : les risques de décès quatre fois plus élevés chez les patients

« selon une étude américaine, les médicaments couramment prescrits pour dormir sont associés à un risque de décès plus de 4 fois plus élevé que celui de personnes qui n'en prennent pas ».

« Les résultats, publiés par BMJ OPEN, montrent que ces divers somnifères sont également associés, chez les plus gros consommateurs, à un risque de cancer significativement plus élevé (35%).

Les médicaments en cause incluent la famille des benzodiazépines, comme le témozepam, les non-benzodiazépines, comme le zolpidem, les barbituriques et les sédatifs antihistaminiques ».

« l'étude du Dr Daniel Kripke (Scripps Clinic Viterbi Family Sleep Center, La Jolla, Californie) et de ses collègues porte sur 10 529 adultes, âgés de 54 ans en moyenne et ayant eu des ordonnances d'"hypnotiques" entre janvier 2002 et janvier 2007. Ils ont été comparés à un groupe de 23 676 de personnes n'utilisant pas d'aide médicamenteuse pour dormir et suivis 2,5 ans en moyenne ».

« Les patients qui prennent du zolpidem, du temazepam ou d'autres hypnotiques ont un risque de mortalité 4,6 fois supérieur à celui des personnes qui ne prennent aucun de ces médicaments ».

« même chez les petits consommateurs (18 cachets ou moins par an), le risque de décès reste 3 fois plus grand », puis note que « les auteurs reconnaissent que l'association entre ces médicaments et le risque de décès n'implique pas forcément un lien de cause à effet, même si leurs travaux viennent conforter d'autres études. Néanmoins, ils donnent l'alarme vue la consommation de ces médicaments ».

« les hypnotiques pourraient en 2010 avoir été associés à 320 000 à 507 000 morts en excès aux seuls Etats-Unis. [...] Selon l'étude, il y a eu 265 décès parmi les 4 336 patients passés en revue prenant du zolpidem, très prescrit, contre 295 parmi les plus de 23 000 personnes qui n'avaient pris ni sédatifs ni comprimés pour dormir ».

« la face dangereuse des somnifères » et parle de « résultats effrayants, avec des probabilités de mourir multipliées par 3,5 ou 5 ».

« Comment expliquer cet excès de mortalité ? De fait, les causes sont très variées et montrent que l'on mélange un peu tout ». Le journal observe que « selon les chercheurs, ces molécules peuvent augmenter la dépression pouvant entraîner un risque suicidaire, mais il y a aussi la fatigue, le risque d'accidents de la route, de somnolence... ».

« La faute à qui ? Au médicament, ou bien le décès est-il plus lié au profil de celui qui en prend ? »

« un constat de bon sens : les thérapies comportementales ont des résultats souvent équivalents aux médicaments pour la prise en charge de l'insomnie ; et sont, de plus, sans danger. Mais, voilà, elles ne sont pas portées par l'industrie pharmaceutique... ».

Share

Par Chronimed
Mardi 28 février 2012

Neurosciences: Quoi de neuf sur l'autisme ?

Quoi de neuf sur l'autisme ?

coordonné par Yves Tillet et le Comité de rédaction

On parle beaucoup des maladies du vieillissement, mais on parle moins de celles qui surviennent à l'autre bout de la vie, au cours du développement, comme l'autisme. Plusieurs résultats récents apportent des éclairages nouveaux sur cette pathologie et il nous a semblé nécessaire de faire le point sur ce sujet.

INTRODUCTION L'autisme de l'enfant

L'autisme de l'enfant a désormais réintégré la médecine qu'il n'aurait jamais dû quitter. Léo Kanner qui, en 1943, en a individualisé les principaux signes(1), pensait qu'il s'agissait d'une "incapacité innée à établir des contacts avec les personnes, biologiquement prévue..."

Hélas à partir des années 1960, une formidable vague d'obscurantisme a déferlé sur ce trouble pour l'arracher à la médecine, encore perceptible aujourd'hui. L'épilepsie, *mal sacré*, a failli connaître le même sort. Mais, il y a près de 2500 ans, Hippocrate a redressé la barre: "La maladie dite sacrée ne paraît rien avoir de plus divin et de plus sacrée que les autres..."

De la même façon, on a assisté à la sacralisation de l'enfant autiste, tandis que la mère était diabolisée. Marcel Proust, dans "La Recherche", a bien prévu de telles situations en écrivant: "les faits ne pénètrent pas dans le monde où vivent nos croyances".

Ce dossier vient à point pour dresser un état des lieux de la recherche sur l'autisme. On ne peut que remercier le *Comité de Rédaction* de la *Lettre des Neurosciences* de contraindre à privilégier ces faits. Il a fait de bons choix en donnant la parole aux meilleurs spécialistes du domaine. Catherine Barthélémy, physiologiste, psychiatre et pédiatre est le numéro 1 de l'autisme, car elle associe recherche clinique, biologique et thérapeutique(2). Frédérique Bonnet-Brilhaut, également polyvalente, prend le même chemin. Thomas Bourgeron et Richard Delorme sont des spécialistes de la génétique, ils présentent ici la contribution des facteurs génétiques aux troubles du spectre autistique. Deux nouvelles voies de recherches sont également abordées par Nouchine Hadjikhani sur le rôle des neurones miroirs et par Elissar Andari à propos de l'ocytocine. Enfin, Bérengère Guillery-Girard et Francis Eustache présentent l'étonnant fonctionnement mnésique dans l'autisme, sans oublier les travaux de mon ami Y. Ben-Ari réalisés avec E. Lemonnier sur le rôle du GABA.

Bien sûr, ce sont encore de petits pas, mais plusieurs petits pas peuvent aboutir à un grand pas(3). C'est ce qu'espèrent "professionnels", enfants et parents. ■

Gilbert Lelord

(Faculté de médecine de Tours)

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTISME : DU SYNDROME COMPORTEMENTAL À LA SYNAPSE

Catherine Barthélémy (INSERM U.930, Tours)

D'abord décrit comme une forme précoce de psychose schizophrénique, l'autisme est maintenant inscrit au chapitre des troubles globaux du neurodéveloppement affectant, dès le début de la vie, la communication sociale et l'adaptation à l'environnement humain. Les hypothèses orientant vers un désordre de nature biologique altérant les réseaux et fonctionnements synaptiques du cerveau dit "social" sont maintenant avancées.

L'autisme qui, par définition, apparaît avant l'âge de trois ans, se caractérise par des troubles dans trois secteurs du comportement : - la *socialisation*: l'enfant avec autisme semble solitaire dans

son monde. Il joue seul, on pourrait penser qu'il est sourd. Il réagit avec les personnes comme si elles étaient des objets. Son contact oculaire est particulier. Sa mimique est pauvre. Le partage émotionnel lui est difficile.

- la *communication* : il ne parle pas ou, si son langage existe, il s'inscrit rarement dans un échange d'informations, un dialogue avec autrui.

- l'*adaptation*: l'enfant avec autisme est attaché à "l'immuabilité dans son environnement". Le moindre changement, les événements imprévisibles peuvent provoquer chez lui angoisse et agressivité. Le répertoire de ses activités est réduit, répétitif. Lorsqu'il est seul ou avec les autres, l'enfant est animé de mouvements stéréotypés, battements, rotations ou balancements d'une partie ou de l'ensemble du corps.

Ces traits sont partagés par des personnes très différentes et ils persistent à l'âge adulte. La variabilité de l'expression clinique résulte non seulement du degré d'autisme mais aussi de son association à d'autres troubles (retard mental, troubles moteurs, sensoriels et perceptifs, épilepsie...).

Origines de l'autisme, évolution des conceptions

L'autisme occupe encore une position cruciale dans les interrogations et débats sur l'origine de la vie intellectuelle, affective et de la relation interpersonnelle. Il est banal d'évoquer "l'énigme de l'autisme". Toutefois, les efforts conjugués des cliniciens et neurobiologistes suscitent des hypothèses explicatives neurofonctionnelles de plus en plus consistantes et ouvrent des pistes pour l'identification de déterminants génétiques majeurs.

Les premières descriptions de l'autisme chez l'enfant ont été publiées par *Kanner(1)* et *Asperger(2)* en empruntant

le terme autisme aux neuropsychiatres d'adulte qui l'utilisaient pour décrire chez les schizophrènes l'évasion de la réalité, le repli sur soi. Ainsi, l'autisme infantile s'est-il retrouvé, en référence à la schizophrénie, inscrit au chapitre des "psychoses de l'enfant" avec un modèle explicatif psychogénétique suggérant le rôle implicite de la pathogénicité maternelle dans la distorsion relationnelle précoce. Dans les années 1970, les hypothèses neurobiologiques ont commencé à contrebalancer fortement les conceptions psychodynamiques.

Des modèles neurologiques innovants ont été proposés, notamment par *Damasio et Maurer(3)* avec des incidences physiopathologiques et thérapeutiques. Les premiers résultats de neuropathologie, de neurochimie et d'imagerie cérébrale, statique et dynamique, ont été diffusés, notamment ceux de *Bauman et Kemper(4)* et *Courchesne et al.(5)*. L'hypothèse d'une "insuffisance modulatrice cérébrale" dans l'autisme a été posée par *Lelord(6)*, les caractéristiques de l'autisme étant, à partir de ces travaux, considérées comme liées à des anomalies du filtrage et de la modulation sensorielle, émotionnelle et posturo-motrice. Une méthode originale de thérapie psychophysiologique a été simultanément développée par *Barthélémy et al.(7)*.

De larges études épidémiologiques internationales ont été mises en œuvre. Des cohortes et des banques de données se sont constituées aux États-Unis et en Europe. Les progrès technologiques en vidéo du comportement, en biologie moléculaire et en imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis des avancées considérables.

Les publications les plus récentes mettent en évidence des altérations du fonctionnement de systèmes cérébraux impliqués dans le décodage de l'information sensorielle motrice et émotionnelle. Ainsi, dans la continuité d'études bien antérieures sur des fonctions neurophysiologiques à la base des interactions sociales, certains résultats très récents confirment les liens possibles entre: - défaut de réciprocité sociale et activation atypique des

"systèmes miroirs"(8,9) - trouble de la communication et anomalie du traitement

cortical de l'information auditive(10,11) - intolérance au changement et réactivité anormale du

cortex cingulaire aux événements inhabituels(12).

Ces anomalies du fonctionnement de réseaux neuronaux ont une importance majeure dans le trouble de la perception des autres, de leurs intentions, de leurs émotions et de leurs réactions. Les hypothèses "neuronales" de l'autisme rejoignent les modèles proposés par les psychologues décrivant les particularités du fonctionnement intellectuel et relationnel dans ce syndrome. Ainsi, nombre de travaux concernent-ils actuellement la mise en évidence des corrélats cérébraux des déficits de l'empathie(13), de la théorie de l'esprit (Theory of Mind ou ToM) de la fonction exécutive, de la cohérence centrale.

La combinaison des approches cliniques, de neuroimagerie et de génétique moléculaire va permettre d'identifier des périodes critiques du développement cérébral et des fonctionnements neuronaux cibles.

Hypothèses synaptiques

Les hypothèses neuro-développementales de l'autisme se sont progressivement élaborées à partir d'observations cliniques, notamment sur la croissance cérébrale et à partir d'études anatomiques, cellulaires et génétiques. Toutes les étapes du développement cérébral sont considérées comme candidates dans la physiopathologie de ce syndrome. Mais un intérêt croissant (renforcé par les résultats des études génétiques) est porté sur le développement et le maintien des connexions synaptiques de même que sur la croissance axonale et la mise en place des tracts reliant les différentes aires cérébrales entre elles.

L'un des résultats les plus robustes dans le domaine de la neuro-anatomie de l'autisme est l'augmentation du volume cérébral. Un pattern particulier de croissance cérébrale pendant les deux premières années de la vie a été mis en évidence. Les techniques de neuro-imagerie comme le DTI (Diffusion Tensor Imaging) vont permettre une analyse fine de la structure cérébrale et vont apporter des précisions sur les anomalies suspectées dans l'autisme.

Les études anatomo-pathologiques fournissent des descriptions de l'organisation cyto-architecturale du tissu cérébral: des modifications de la structure en micro-colonnes du cortex cérébral ont été signalées impliquant notamment les systèmes GABAergiques. L'hypothèse d'une hyper-connectivité locale, aux dépens de la connectivité à longue distance reliant les différentes aires cérébrales entre elles, est proposée dans l'autisme.

Certains processus inflammatoires, pouvant affecter le développement synaptique et l'apoptose, ont été récemment évoqués.

La neuro-transmission synaptique, en particulier sérotoninergique et GABAergique, a fait l'objet de nombreuses études. L'intérêt ne se porte pas seulement sur la transmission synaptique mais sur l'implication de ces systèmes dans le neuro-développement.

Enfin, depuis les années 2000, plusieurs études ont mis en évidence des mutations génétiques qui seraient à l'origine d'anomalies du fonctionnement des synapses glutamatergiques dans l'autisme.

En conclusion, l'hypothèse d'un défaut de développement et du fonctionnement synaptique est actuellement au premier plan dans la recherche sur les mécanismes impliqués dans l'autisme. Les résultats prometteurs ouvrent des voies nouvelles pour la mise au point de thérapies futures. ■

catherine.barthelemy@chu-tours.fr

VULNÉRABILITÉ GÉNÉTIQUE AUX TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Thomas Bourgeron (Université Paris Diderot, Lab. de génétique humaine et fonctions cognitives, Institut Pasteur, Paris) et Richard Delorme (Centre expert autisme de haut niveau, Hôpital Robert Debré, Paris)

Les troubles du spectre autistique (TSA) se caractérisent par des troubles majeurs de la communication sociale, du développement du langage, accompagnés par des intérêts restreints et des comportements stéréotypés. La présentation canonique est définie par un déficit dans les trois domaines émergeant avant l'âge de 36 mois(1). Les preuves de la contribution des facteurs génétiques dans les TSA sont nombreuses, basées sur les études familiales et de jumeaux(2), le chevauchement entre les TSA avec de nombreux syndromes génétiques connus(3), et les résultats des études de biologie moléculaire. Les efforts réalisés ces dernières années pour identifier les gènes de vulnérabilité aux TSA ont permis la caractérisation de nombreux gènes ou de loci conférant soit un risque élevé, soit faible, d'avoir un TSA. La liste de candidats potentiels prolifère de manière exponentielle (219 gènes à ce jour répertoriés à <http://www.mindspec.org/autSb.html>), mais seuls quelques-uns ont été répliqués par des études indépendantes. L'absence de marqueurs biologiques sensibles et spécifiques de TSA nécessite de baser son diagnostic sur des évaluations subjectives, ce qui est vrai pour l'ensemble des troubles psychiatriques. De plus, le rôle de certains gènes associés au déficit intellectuel (DI) dans l'autisme pose un problème phénoménologique majeur sur l'interprétation des résultats génétiques. En effet, un déficit intellectuel est diagnostiqué chez 70 % environ des patients avec autisme(3), et chez 45 à 50 % des patients si l'on considère l'ensemble du spectre.

Résultats princeps : implications des variants rares dans les TSA

De nombreux syndromes génétiques (plus d'une centaine) sont fréquemment identifiés chez des patients ayant un TSA et à l'inverse, les patients ayant ces syndromes ont fréquemment des symptômes autistiques(4). Parmi ces syndromes, le plus fréquent est le syndrome de l'X fragile pour lequel il est fréquent de trouver une mutation du gène FMR1 chez les patients TSA ayant un trouble d'apparence idiopathique. De la même manière, le chevauchement entre les caractéristiques cliniques des patients ayant un syndrome d'Angelman ou un syndrome de Rett par exemple, avec ceux ayant un TSA, permet aussi de comprendre certains mécanismes biologiques augmentant le risque de l'autisme. Les premières mutations identifiées chez les patients ayant un TSA idiopathique ont été montrées dans le gène Neuroligin 4X (NLGN4X), impliqué dans la synthèse de molécule d'adhérence synaptique(5). Basé sur l'identification de délétions récurrentes dans le chromosome X chez des patients atteints, notre laboratoire a en particulier identifié une mutation délétère dans le gène NGLN4X qui tronquait la protéine. Cette mutation, *de novo* chez la mère non atteinte, a été transmise à ses deux enfants atteints, l'un avec un syndrome d'Asperger, l'autre avec un autisme typique associé à une déficience intellectuelle. Peu après, une équipe indépendante a identifié une mutation similaire dans une famille multiplexe, la mutation ségrégeant chez les garçons ayant un DI ou/et un TSA(6). L'implication des gènes synaptiques dans le déterminisme des TSA a ensuite été confirmée par l'identification de plusieurs patients ayant des mutations *de novo* du gène SHANK3, une protéine d'échafaudage postsynaptique. Ce gène localisé au sein de la microdélétion 22q13.3, synthétise une protéine qui forme un complexe avec les neuro-ligines(7). Plus récemment encore, des mutations récurrentes *de novo* ont été identifiées dans d'autres protéines interagissant avec ce complexe protéique, incluant les gènes NRXN1(8) et SHANK2(9,10). Fonctionnellement, les neuro-ligines ont un rôle majeur dans l'établissement des synapses glutamatergiques excitatrices et inhibitrices(11).

Variation du nombre de copies (CNV)

Depuis l'avènement des puces de génotypage à haut débit et leur capacité à identifier des variations chromosomiques inframicroscopiques, de multiples anomalies chromosomiques récurrentes ont été identifiées chez les patients TSA. Les CNVs les plus fréquentes et dont la pénétrance est élevée, sont les duplications 15q11-q13, d'origine maternelle(12). D'autres délétions récurrentes rares et localisées en 2q37, 1q21, 22q11, et 22q13, ont été identifiées (parmi d'autres) chez les patients TSA(13). L'importance des CNVs submicroscopiques a été rapportée pour la première fois par le laboratoire de Michael Wigler qui a identifié un excès de CNV *de novo* chez des sujets atteints issus de familles simples (un seul cas affecté) (10 %) en comparaison avec des sujets atteints issus de familles multiplexes (3 %) ou des sujets contrôles (1 %)(14). Une analyse génome-entier à la recherche de CNVs(15) a confirmé une augmentation de ces événements et suggère une fréquence cumulative de CNVs chez 5 à 10 % dans les familles multiplexes. Cependant, une étude plus récente, de grande taille, a identifié des variations *de novo* chez 5,5 % des patients TSA issus de familles multiplexes mais également à une prévalence équivalente chez les porteurs de famille simplexe (5,6 %)(10). Les raisons de la variabilité des résultats obtenus dans cette troisième étude n'ont pas encore été clairement identifiées, mais il semble que l'augmentation de la résolution des puces de génotypage, pourrait être l'une d'entre elles. De grandes délétions(14) seraient plus fréquentes chez les porteurs issus de familles simples *versus* multiplexes, ce qui ne

serait pas le cas pour des délétions de tailles plus réduites. Les études de CNVs ont également confirmé les résultats des études de séquençage ou de cytogénétique et confirmé l'implication d'un certain nombre de loci ou de gènes déjà identifiés. Par exemple, Glessner *et al.*(16) ont confirmé l'implication des régions 15q11-13 et 22q11.21 dans les TSA, ainsi que des gènes NRXN1 et CNTN4. L'étude de l'ontologie des gènes a montré en particulier un enrichissement de CNVs dans les gènes synaptiques. Pinto *et al.*(10) ont ainsi souligné l'implication des gènes impliqués dans la prolifération, la migration et la mobilité neuronale ainsi que ceux participant à la signalisation GTPase/Ras. Outre l'implication du gène SHANK2, Pinto *et al.* ont également montré l'implication de délétions héritées liées à l'X, de DDX53-PTCHD1.

Variants fréquents

Comme dans les autres maladies psychiatriques de l'enfant, les premières études essayant d'identifier des variants fréquents associés aux TSA se sont avérées vaines. L'hypothèse de "variants fréquents pour les maladies fréquentes" a été privilégiée initialement jusqu'au début des années 2000 où l'identification des premières mutations rares dans l'autisme idiopathique a conduit à privilégier l'hypothèse "rares variants –maladies rares". La plupart des études de liaison ou d'association ont conduit à des résultats pour la plupart négatifs ou non répliqués. Cependant, on peut retenir les études ayant montré l'implication du gène EN2, l'oncogène MET et de CNTNAP2. Les résultats d'association ont été répliqués pour ces trois gènes, mais leur implication dans les TSA reste sujette à débat. En particulier les études les plus récentes et de grandes tailles n'ont pas trouvé d'association avec ces gènes, jetant une large incertitude sur la validité de ces résultats et de l'implication de ces gènes dans les TSA. À l'heure actuelle, trois études ont été réalisées sur de larges cohortes de patients et de contrôles (>1000). La première a inclus 780 familles et un groupe additionnel de 1204 probands, et a identifié une association significative entre le TSA et la région chromosomique intergénétique 5p14.1 entre les gènes *Cadherin 9* et *Cadherin 10*, impliqués dans l'adhésion cellulaire (Wang *et al.*, 2009). La seconde, qui a inclus une cohorte de 1031 familles, a montré une association avec des polymorphismes proches du gène *Semaphorin5A* (Weiss *et al.*, 2009); et une troisième, incluant 1558 patients a retrouvé une association avec le locus incluant le gène *MACROD2* (Anney *et al.*, 2010). Comme une probable réflexion de l'hétérogénéité phénotypique des patients ayant un TSA et les difficultés à identifier des allèles de vulnérabilité à effet modestes, aucune de ces études n'a répliqué les résultats des deux autres.

Conclusion et perspectives

Les résultats de la génétique ont permis d'identifier deux voies biologiques associées à l'autisme. La première concerne la synapse et la deuxième la synthèse /dégradation des protéines (y compris les protéines synaptiques). L'hypothèse que nous avons suggérée est qu'une voie commune est l'altération de l'homéostasie synaptique dans l'autisme(17). L'amélioration des technologies génomiques comme le séquençage du génome entier, va permettre de découvrir de nouveaux gènes ou voies biologiques associées aux TSA. De plus, l'accession aux cellules souches des patients va permettre d'aborder deux questions complexes qui concernent les anomalies épigénétiques et les conséquences neuronales des mutations identifiées chez les patients. Au-delà de la technologie, seule une étroite collaboration entre les cliniciens, les neurobiologistes et les généticiens moléculaires va nous permettre de comprendre la complexité des relations génotype-phénotype dans les TSA. ■

Références page 21.

thomasb@pasteur.fr richard.delorme@rdb.aphp.fr

DES DIURÉTIQUES POUR TRAITER L'AUTISME: L'HISTOIRE RICHE D'ENSEIGNEMENT D'UNE DÉCOUVERTE Eric Lemonnier (CRA, Brest) & Yehezkel Ben-Ari (INMED, INSERM U. 901, Marseille)

Si il arrive que des traitements soient découverts un peu par hasard, l'approche reine reste celle qui consiste à se poser une question intéressante, de développer à partir des résultats obtenus un concept nouveau et quand tout cela marche, il arrive que l'on se trouve dans la situation enviable d'avoir à la fois le concept et un traitement ! À ce stade, la recherche nous rend bien les efforts que nous y mettons.

Le point de départ est la question centrale de la neurobiologie: comment interagit le programme génétique avec l'environnement lors de la construction du cerveau ? Quels sont les rôles respectifs de ces deux facteurs essentiels ? Au cours d'un travail de description des activités cérébrales des neurones immatures, nous avons découvert que le GABA – acteur principal de l'inhibition cérébrale et cible des benzodiazépines ou des barbituriques – excite les neurones en développement et ce, dans un grand nombre de structures cérébrales et d'espèces animales, suggérant que cette propriété a été préservée au cours de l'évolution(1,2).

Cette action est due à des taux intracellulaires élevés de chlore dans les neurones immatures que les matures, différences résultant elle-même d'une maturation séquentielle de co-transporteurs de chlore, l'importateur étant opératif plus tôt que l'exportateur. Cette différence majeure entre les neurones au cours du développement est un des signes de cette règle générale car, quasiment tous les courants ioniques immatures diffèrent de ceux matures : le cerveau immature n'est pas un petit cerveau adulte. De plus, avec nos collègues de l'INMED, nous avons pu décrire une séquence de maturation des patrons d'activités corticales avec des courants calciques au départ, puis des plateaux calciques et enfin seulement des activités synaptiques de réseau – les Potentiels Dépolarisants Géants – PDGs. Cette séquence, également observée dans de nombreuses autres structures cérébrales, semble être une propriété générale des réseaux immatures(3,4,5). Depuis, on sait que la plus forte concentration de chlore intracellulaire est due à une maturation précoce de l'importateur de chlore – le NKCC1 – et une maturation plus tardive de l'exportateur de chlore : le KCC2(6).

Evidemment, si le GABA excite les neurones, cela aura de nombreuses conséquences sur l'activité cérébrale, et donc sur les pathologies du cerveau en développement. Tel est le cas avec notamment une plus grande incidence d'épilepsies et d'autres maladies neurologiques.

En effet, il s'est avéré que la polarité des actions du GABA était labile et que des activités accrues, même de façon transitoire, pouvaient réinstaller des taux de chlore élevés et une action excitatrice du GABA. Ceci est le cas dans certaines épilepsies(7,8) mais aussi dans de nombreuses lésions et maladies neurologiques. Tout se passe comme si, dans ces situations, le cerveau retournait à la situation *ante* et ceci avec les mêmes mécanismes car l'exportateur de chlore (le KCC2) qui apparaît tard pendant le développement, disparaît après des crises. Le mécanisme commence à être déchiffré : une déphosphorylation suivie d'une internalisation du KCC2(9).

Cette découverte nous a amenés à suggérer l'idée que l'épileptogénèse récapitule l'ontogénèse. L'importance de cette observation et de ses applications cliniques et thérapeutiques est que, dans un tissu épileptique, le GABA va exciter les neurones et surtout, des agents dont les actions sont médiées par une potentialisation des inhibitions GABAergiques et ainsi produire des effets paradoxaux de type excitateur. Et en effet, nous avons pu confirmer cela en montrant que dans un tissu épileptique produit dans les chambres à trois compartiments que nous avons développées, le GABA excite bien les neurones épileptiques et le valium comme le phénobarbital font de même (10). Un diurétique qui réduit les taux de chlore peut réduire aussi ces effets surtout quand il est administré de façon précoce avant que le KCC2 ne soit internalisé. Ces travaux se sont traduits par des essais cliniques en cours sur l'utilisation de diurétiques dans le traitement de crises chez des bébés de 2 jours souffrant d'encéphalopathies épileptiques (<http://www.nemo-europe.com/>).

Et l'autisme dans tout cela ? L'idée de tester des diurétiques pour soigner l'autisme résulte d'une rencontre entre un chercheur (YBA) et un clinicien spécialisé dans le traitement des enfants autistes (EL). Car le valium a aussi des effets paradoxaux chez les enfants autistes suggérant des taux élevés de chlore. D'où, bien entendu, l'idée de tester un diurétique pour les soigner. Nous avons donc entrepris de tester cette hypothèse d'abord avec un test pilote sur 5 enfants autistes(11) puis une fois l'essai réussi, sur 60 enfants en double aveugle avec un essai randomisé se basant sur une dose de 1mg par jour pendant 3 mois. Les résultats sont fort encourageants sachant que le test classique de la Childhood Autism Rating Scale (CARS) montre un bénéfice avec une différence significative de 0,004 et la Clinical Global Impressions (CGI), autre test d'efficacité, une différence de 0,017. Nous n'avons observé aucun effet secondaire significatif, une augmentation de la diurèse était fréquemment rapportée sans déshydratation ni perte de poids, et dans un quart des cas, nous avons dû donner du sirop de potassium. Certains enfants sont sous traitement quotidien depuis plus d'un an. Souvent, après deux mois de traitement, les parents repèrent une "plus grande présence" de l'enfant, les échanges de regards sont facilités et surtout il parvient à mieux saisir les propositions qui lui sont faites, facilitant ainsi les échanges sociaux. Pour autant, d'autres aspects de la symptomatologie autistique ne semblent pas modifiés (l'incapacité anticipatrice notamment).

Ces observations ouvrent d'importantes possibilités de compréhension et de traitement de la maladie, sachant qu'il n'y a pas de traitement disponible autre que des neuroleptiques qui agissent sur l'agitation mais pas sur les aspects fondamentaux de l'autisme et notamment la communication.

Sur le plan fondamental, nous avançons avec des études détaillées des mécanismes sous-jacents et sur le plan clinique, nous allons entreprendre d'utiliser des tests d'imagerie cérébrale afin de voir les effets de la molécule sur le cerveau. Enfin, tâche particulièrement importante, nous devons développer de nouvelles formes galéniques permettant une plus grande disponibilité de la molécule dans le cerveau sachant qu'elle a une durée de vie avant dégradation assez courte et donc il faut améliorer d'urgence le traitement sur ce plan, afin d'en assurer une plus grande efficacité. Des contacts sont pris afin de financer cette dernière sachant que son coût est élevé.

Sur le plan conceptuel enfin, ces travaux ouvrent de nombreuses perspectives de révision de la relation qu'il y a entre maturation cérébrale et maladies neurologiques. Un concept général serait que l'activité cérébrale immature sert de "checkpoint" permettant de confirmer la bonne réalisation du programme génétique(12). Sur le plan pathologique, une des notions qui semble la plus prometteuse est que de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques "naissent" *in utero* et que l'absence de shift de la polarité du GABA serait un des signes de cette séquence maturative inadéquate. Dans une revue

détaillée de ces données(13), nous avons suggéré que pendant la maturation, les neurones qui ne réalisent pas correctement leur développement et sont, par exemple, stoppés dans leur migration à cause d'une mutation génétique ou à des drogues demeurent figés dans leur situation immature et ne gravissent pas les étapes suivantes. Le concept de "neuro-archéologie" développé à partir de ces observations a d'importantes implications cliniques basées sur l'utilisation de bloquants sélectifs des courants immatures dans un cerveau adulte. L'absence de shift de la polarité du GABA est une des signatures de cet échec ; il y en a bien d'autres sachant que tous les courants ioniques, qu'ils soient voltage dépendants ou activés par des transmetteurs, subissent la même séquence maturative. Ces données devraient permettre de revoir la datation des maladies neurologiques et d'insister sur l'importance des travaux centrés sur la maturation cérébrale, sachant que la neurobiologie du développement va jouer un rôle central dans la compréhension du fonctionnement du cerveau et le développement de nouveaux traitements.

En résumé, on part d'une question générale avec en principe peu ou pas d'applications prévisibles et on se retrouve avec des concepts riches de perspectives et en *sus*, un traitement qui doit permettre de réduire la souffrance des patients autistes et de leurs familles. Dommage que les politiques n'arrivent pas à comprendre que le pilotage thématique de la recherche ne sert pas à grand-chose et la traduction – termes particulièrement à la mode – des découvertes en brevets potentiellement riches en développement n'est pas sans rappeler que pour traduire une langue, il faut commencer par la comprendre! ■

eric.lemonnier@chu-brest.fr ben-ari@inmed.univ-mrs.fr

FONCTIONNEMENT MNÉSIQUE DANS L'AUTISME : UN PARADOXE

Béregère Guillery-Girard, Francis Eustache

(Inserm-EPHE-Université de Caen/Basse-Normandie, Unité U923, GIP Cyceron, Caen).

Le fonctionnement cognitif dans l'autisme est extrêmement hétérogène, caractérisé à la fois par un retard dans certains domaines, un fonctionnement normal dans d'autres, voire même un surfonctionnement dans des domaines très spécifiques tels que le calcul, la musique ou le graphisme. La mémoire n'échappe pas à cette hétérogénéité. Après environ 40 ans de travaux sur le fonctionnement mnésique dans l'autisme, il apparaît que les systèmes de mémoire complexes, intégratifs et tournés vers soi, telle la mémoire épisodique, sont très sensibles à cette pathologie contrairement à l'apprentissage implicite qui pourrait rendre compte de capacités de calcul calendaire extraordinaires. Ce paradoxe est tout à fait compatible avec certaines anomalies cérébrales d'apparences contradictoires, notamment au niveau fonctionnel. En effet, le défaut de connectivité de longue distance, ou sous connectivité antéro-postérieure, participerait à ces difficultés de mémoire épisodique entravant l'élaboration d'un souvenir multimodal. En revanche, une augmentation de la connectivité locale dans des régions postérieures participerait au surfonctionnement d'une compétence perceptive donnée ("un îlot d'habileté").

Perturbation de la mémoire épisodique

La mémoire épisodique est la mémoire propre à chaque individu : elle comprend l'ensemble des souvenirs des épisodes autobiographiques situés dans un contexte donné, intimement liés à la représentation de soi et assurant un sentiment d'identité et de continuité. Ce système renvoie à la conscience autoérotique qui traduit cette capacité introspective, de prendre conscience de nous-mêmes au travers d'un temps subjectif s'étendant du passé au futur. Ainsi, la mémoire épisodique implique des processus discutés dans les trois théories cognitives majeures de l'autisme : la théorie de défaut de théorie de l'esprit, l'hypothèse de dysfonctionnement exécutif et les théories perceptives.

La mémoire épisodique, dans ses composantes rétrospective et prospective, est affectée dans l'autisme. Les premières études de Boucher et Warrington en 1970(1), rapportant un déficit de rappel chez les personnes autistes, ont même conduit à faire un parallèle entre l'autisme et le syndrome amnésique. Au-delà du rappel, il semble que, dans l'autisme, ce soient les stratégies de mémorisation qui fassent défaut. Cette hypothèse fut évoquée dès 1970 par Hermelin et O'Connor(2) à partir de l'incapacité des personnes autistes à bénéficier d'un encodage profond, et largement documentée depuis, donnant lieu à différentes théories telles que l'hypothèse du support de la tâche de Dermot Bowler ou le modèle de traitement des informations complexes de Nancy Minshew (voir Marcaggi et al., 2010(3) pour revue). La première postule qu'en l'absence de support, les personnes autistes seront en difficulté alors que si un support est fourni, les performances se normalisent. Ce support peut être proposé lors de la restitution mais aussi dès l'encodage, lorsque des consignes explicites sont proposées (regroupement sémantique par exemple). Ainsi, c'est la capacité à utiliser spontanément des stratégies adéquates qui fait défaut dans l'autisme. Le second modèle renvoie également aux stratégies de traitement en fonction de la complexité du matériel. Ce modèle postule que les performances à différentes tâches sont altérées dès lors que les stimuli, y compris des stimuli sociaux tels que des visages, gagnent en complexité. Ce modèle dépasse largement le cadre des troubles de la mémoire épisodique et permet de rendre compte des difficultés, notamment en mémoire de travail.

Plus récemment, des études se sont intéressées aux différentes composantes de la mémoire épisodique: la mémoire de la source, l'implication de soi ou du self dans

la construction des souvenirs et les capacités de recollection. La mémoire de la source renvoie à l'origine de l'information: externe ("est-ce X ou Y qui l'a dit ?"), interne ("l'ai-je dit ou l'ai-je pensé ?") ou interne/externe ("l'ai-je dit ou quelqu'un d'autre l'a-t-il dit ?"). Les données obtenues sont hétérogènes et soulignent l'importance du critère "social". Des difficultés peuvent être observées lorsque les personnes autistes ont à reconnaître la source à partir d'un visage par rapport à un détail vestimentaire. Le souvenir épisodique implique à la fois une composante objective, comme la source, mais aussi subjective, c'est-à-dire la conscience de soi au travers du temps. Bowler et Lind(5) évoquent les liens possibles entre cette altération de la mémoire épisodique et une éventuelle construction incomplète du self et plus précisément, du self psychologique, indispensable à la création de l'identité et du sentiment de continuité du sujet(4). Ainsi, les personnes autistes présentent un effet de référence à soi réduit, c'est-à-dire que les adjectifs pour lesquels la personne a effectué un jugement en référence à soi ("cet adjectif vous caractérise-t-il ?") versus un personnage inconnu (cet adjectif caractérise-t-il Harry Potter ?) ne sont pas significativement mieux mémorisés. Cette absence d'effet semble être notée principalement chez les enfants ce qui suggère que le développement du self est affecté. La préservation de l'effet de l'action sur la mémorisation est également discutée. En effet, les informations, mots ou images, mémorisées en tant qu'acteur, sont souvent mieux restituées que les informations mémorisées en tant qu'observateur, les résultats concernant des événements autobiographiques sont moins clairs. De plus, les personnes autistes se décentrent de leurs souvenirs en employant plus facilement une perspective d'observateur dans leur narration qu'une perspective d'acteur. Ces différences entre effet de référence à soi et effet de l'action renvoient à deux dimensions du self, le self psychologique (trait de personnalité) et le self physique (caractéristiques objectivables basées sur l'action). Selon Lind, la première dimension reposant sur des facteurs sociaux serait déficitaire contrairement à la seconde. Ces difficultés de mémoire de la source associées au self ont des répercussions sur les capacités de recollection ou de reviviscence évaluées par des tâches de laboratoire, telle que la mémorisation d'une liste de mots, ou des tâches plus écologiques centrées sur la mémoire autobiographique. En effet, une dissociation est fréquemment observée au sein de la mémoire autobiographique, entre les connaissances et les souvenirs ou entre la composante sémantique et épisodique. Cette dernière est largement affectée dans l'autisme, se traduisant par des souvenirs à la fois moins détaillés et exempts de sentiment de reviviscence. Tout récemment, Lind et Bowler (2010)(5) se sont intéressés à la mémoire ou pensée future, démontrant que les personnes autistes avaient également des difficultés à se projeter dans le futur. L'origine de ces difficultés est de nouveau multifactorielle, impliquant des troubles au niveau des ressources exécutives, tant la flexibilité que l'association multimodale, des capacités d'imagination et du sentiment de continuité du soi. En revanche, certaines de ces anomalies, tel que l'attrait pour le détail au détriment de l'appréhension globale de l'information, peuvent également avoir un effet bénéfique sur le fonctionnement mnésique.

Importance de la mémoire implicite

Les capacités extraordinaires de certaines personnes autistes sont interprétées principalement au regard des théories perceptives, de faiblesse de cohérence centrale(6) et de surfonctionnement perceptif(7). Cette dernière théorie insiste sur l'existence de capacités de discrimination perceptive, visuelle et auditive, plus développées chez la personne autiste avec une relative indépendance par rapport au contrôle top-down. Ces compétences extraordinaires concernent principalement un matériel structuré, que ce soit la musique, le calcul ou le dessin. Ces séquences structurées sont formées d'unités définies, regroupées en patterns qui se répètent. Les personnes autistes détectent ces régularités pour se former un lexique spécifique. Par la suite, ces connaissances ou représentations pourront être activées à la présentation d'un indice. Même si ces personnes ont une mémoire prodigieuse, c'est l'appréhension de l'information et la structuration même de leurs connaissances qui est particulière. Ces capacités, associées à une exposition massive aux informations liées à leur domaine d'intérêt restreint, font émerger ces compétences extraordinaires. L'apprentissage implicite ou "mémoire des habitudes", et notamment des régularités, joue donc un rôle crucial, ce qui explique que, dans la majorité des cas, ces compétences demeurent limitées au domaine d'intérêt. En effet plusieurs études ont tenté de généraliser à la mémorisation d'autres matériels mais sans succès (Neumann et al., 2010(8) pour exemple). La mémoire implicite intervient donc lors de l'encodage, c'est-à-dire lors de la formation de ces compétences et lors de la restitution par un mécanisme d'amorçage à partir d'un indice. En effet, les rares études sur les effets d'amorçage testés par des tâches de laboratoire consistant à compléter des mots ou des dessins, rapportent des performances normales. De même, l'apprentissage procédural, par exemple des habiletés perceptivo-motrices, est possible dans l'autisme mais n'est pas sous-tendu par les mêmes mécanismes que chez des contrôles neurotypiques. La répétition de la tâche, notamment, semble insuffisante pour aboutir à une automatisation de la procédure. Toutefois, les travaux sur le sujet de la mémoire restent encore trop peu nombreux pour rendre compte pleinement de ces capacités extraordinaires. ■

neuropsych@chu-caen.fr guillery@cyceron.fr

MÉCANISMES MIROIR ET AUTISME : L'ŒUF, LA POULE, OU LES EFFETS COLLATÉRAUX ?

Nouchine Hadjikhani (Brain Mind Institute (EPFL), Lausanne, Suisse)

La découverte des mécanismes miroir par l'équipe de Giacomo Rizzolatti à Parme dans les années 90(1) pourrait être qualifiée de fruit du hasard: c'est alors qu'un expérimentateur pensait enregistrer des neurones purement moteurs qui déchargeaient lorsqu'un singe attrapait des cacahuètes posées devant lui, qu'il se rendit compte tandis que son collègue venait pour ramasser les cacahuètes restantes à la fin de l'expérience, que ces neurones déchargeaient également alors que le singe était immobile et ne faisait que regarder l'action de l'expérimentateur : ces neurones étaient donc activés, "en miroir", lors de la réalisation d'une action et lors de l'observation de la même action par quelqu'un d'autre.

Depuis cette découverte chez le singe, un grand nombre d'études menées en imagerie cérébrale ont pu démontrer l'activation chez l'humain de zones homologues à celles du singe lors d'activités telles que l'imitation, l'observation d'action et l'observation d'émotions. Comme ce sont généralement des évidences tirées non pas d'enregistrements cellulaires, mais de mesures indirectes du métabolisme cérébral, on parle chez l'homme de mécanismes miroirs. Ceux-ci ont été mis en évidence dans les zones homologues de celles où l'on a mesuré des neurones miroirs chez le singe, c'est-à-dire dans le cortex frontal inférieur, dans le cortex pariétal supérieur, dans le *sulcus temporal* supérieur et dans l'*insula*. Cependant, récemment, une équipe travaillant avec des patients opérés en neurochirurgie pour des épilepsies intractables a pu démontrer directement par enregistrement électrophysiologique la présence de neurones miroirs chez l'humain, ainsi que le fait que ces neurones étaient distribués dans des régions du cerveau jusqu'alors peu considérées telles que le cortex

cingulaire, l'aire motrice supplémentaire, ou le lobe temporal médian(2).

Ces mécanismes miroirs sont importants dans l'apprentissage par imitation, dans la compréhension de l'action d'autrui, ainsi que dans l'empathie, définie comme la capacité à percevoir et reconnaître les émotions d'autrui.

Le groupe de Rita Hari a été le premier à avancer l'hypothèse qu'une partie des symptômes présentés par les personnes atteintes d'autisme pourrait être due à un dysfonctionnement des mécanismes miroirs(3). Depuis, plusieurs études tendant à valider ces hypothèses, ont été effectuées.

Parmi les symptômes présentés par les personnes atteintes d'autisme, les difficultés d'imitation, l'absence de contagion émotionnelle, les difficultés à comprendre les émotions exprimées par autrui, peuvent tous être reliées directement aux fonctions des mécanismes miroirs.

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies des mécanismes miroirs ou de leur substrat chez les personnes atteintes d'autisme. Tout d'abord, des expériences comportementales ont démontré une absence de contagion au bâillement(4), ainsi qu'une absence de mimique automatique en présence de visages exprimant des émotions. Des enregistrements en magnétoencéphalographie et en électroencéphalographie ont mis en évidence des différences de modulation de signaux neurophysiologiques entre sujets témoins (ou neurotypiques) et autistes dans des tâches d'observation de mouvement et d'émotion.

Des différences anatomiques ont également été constatées entre des personnes atteintes d'autisme et des sujets témoins de même âge et intelligence : un amincissement de l'épaisseur corticale dans les aires liées aux mécanismes miroirs a été rapporté par plusieurs groupes(5,6,7).

Finalement, des études en IRM fonctionnelle ont démontré l'absence d'un engagement spontané des mécanismes miroirs lors de la perception de visages chez des personnes atteintes d'autisme, alors que des *stimuli* similaires activent ces zones chez des neurotypiques, aussi bien enfants qu'adultes(8,9).

Que peut-on tirer de ces constatations ?

Premièrement, il faut se garder de vouloir tisser un lien de causalité entre les observations effectuées et les symptômes: la plupart, sinon toutes ces études sont des observations uniques, et non le suivi d'une évolution au cours du temps. Il est donc pour le moment impossible de dire si, par exemple, les différences anatomiques observées sont la cause des symptômes, ou la conséquence d'une sous-utilisation de ces fonctions. On sait que le système des mécanismes miroirs est déjà normalement présent à la naissance, comme le démontre l'imitation automatique d'actions faciales telles que tirer la langue par le nouveau né. On peut imaginer dans le futur que des études prospectives, par exemple dans des familles à risque, pourraient nous éclairer sur la présence d'un déficit précoce de ces fonctions chez le jeune enfant.

Deuxièmement, le mécanisme de couplage perception- action, même s'il est déjà présent à la naissance, doit être développé et maintenu, et l'on sait qu'il est sujet à une grande plasticité, comme le démontre par exemple la différence d'engagement du système miroir dans une étude chez des danseurs spécialisés observant leur propre style de danse ou celui d'une autre qu'ils ne pratiquent pas(10). Il est possible que chez l'enfant autiste, un autre mécanisme tel qu'une anomalie du système de récompense, ou une anomalie de la voie visuelle sous-corticale menant à une anomalie de la perception des visages entraîne un manque d'intérêt pour les *stimuli* sociaux voire une aversion, et qu'en conséquence la mise en place des mécanismes miroirs sociaux ne se fasse pas normalement.

Des études récentes(11) ont pu démontrer une amélioration de la fonction de certaines zones miroirs avec l'âge chez les personnes autistes, liée à une amélioration du comportement social, démontrant par là qu'on est probablement non seulement en présence d'un délai de maturation plutôt que d'un système irrévocablement perdu, mais encore qu'une certaine plasticité cérébrale continue au cours du développement chez les adolescents et les adultes. On peut donc imaginer qu'une prise en charge précoce associée à un entraînement des fonctions d'imitation, y compris des expressions émotionnelles, puisse permettre d'améliorer plus tôt ces fonctions chez le jeune enfant et lui permettre d'acquérir de meilleures compétences sociales.

Finalement, il faut garder en mémoire que si un modèle postulant le dysfonctionnement des mécanismes miroirs peut, dans une certaine mesure, nous aider à comprendre les aspects sociaux et de communication dans l'autisme, il ne nous aide pas vraiment à expliquer le troisième pilier de la triade autistique qu'est la présence d'intérêts restreints et de comportements répétitifs. ■

nouchine.hadjikhani@epfl.ch

IMPLICATION DE L'OCYTOCINE, HORMONE DE L'ATTACHEMENT, DANS L'AUTISME

Elissar Andari (Emory University, Yerkes National Primate Center, Center for Translational Social Neuroscience, Atlanta Georgia, USA)

Notre vie, un volcan continu d'émotions, est submergée par des interactions sociales, de mutuelles coopérations et l'amour. Sans amour et sans passion, la vie peut passer inaperçue, sans joie et sans traces. L'amour est toujours décrit dans les romans les plus beaux, les chansons les plus belles et les poèmes les plus célèbres. "*Deux amants sont devenus des arbres... La pluie ni le vent ni le gel ne pourront pas les séparer... Ils ne forment qu'un seul tronc... et leurs bouches réunies. Le Chèvrefeuille a fait son nid*" (1). Ainsi, l'attachement, la passion, la confiance, la reproduction, l'amour maternel, forment l'essence de la continuité de l'espèce. Cependant, cette capacité à élaborer des relations sociales réciproques varie d'un sujet à l'autre. Certaines personnes sourient et interagissent avec affection, et d'autres détournent leurs regards et préfèrent être seules. L'étude des fondements neurobiologiques de cette variabilité interindividuelle est cruciale afin de mieux comprendre les désordres neuro-développementaux associés à des déficits sociaux, tels que l'autisme. Les individus présentant des symptômes autistiques révèlent très précocement (avant l'âge de trois ans) une réduction de la réciprocité sociale (aversion du regard, difficultés à exprimer les sentiments et à les comprendre chez autrui), un retard de langage et la présence de comportements répétitifs restreints. Les patients présentant le syndrome d'Asperger et celui d'Autisme de Haut-niveau de Fonctionnement (HFA), deux formes d'autisme, présentent surtout des difficultés pour élaborer des jugements intuitifs sur leurs propres expériences, leurs propres émotions et sur les signaux implicites non verbaux exprimés par les autres. Ces sujets évitent le regard et ont des difficultés à agir d'une façon intuitive et spontanée. À ce jour, les causes d'autisme ne sont pas identifiées et aucun traitement de ce désordre n'est connu. Parmi les nombreuses avancées dans ce domaine de recherche, le rôle d'un neuropeptide, l'ocytocine, dans l'autisme, a beaucoup attiré l'attention dans le secteur des neurosciences cognitives.

L'ocytocine est un neuropeptide bien connu pour son rôle physiologique dans la reproduction et la lactation(2). Elle est synthétisée dans les noyaux paraventriculaires et supraoptiques de l'hypothalamus et elle joue un double rôle en tant que neurotransmetteur et hormone. L'ocytocine est libérée dans le sang où elle agit comme une hormone sur les organes de la reproduction. Cependant, l'ocytocine joue également un rôle important dans la régulation des émotions et des comportements en tant que neurotransmetteur. En effet, l'ocytocine est libérée dans le cerveau au niveau des terminaisons axonales et dendritiques, en particulier dans les régions du système limbique et des systèmes de récompense(3). L'ocytocine initialise le comportement maternel chez le rat et l'attachement sélectif mère-jeune chez la brebis. Ainsi, il semble donc qu'après son rôle dans la reproduction, elle joue également un rôle primordial dans la formation du lien affectif entre l'enfant et sa mère(4,5). De même, il a été montré que cette hormone est à la base de l'attachement social entre les individus (liens entre les partenaires sexuels et liens mère-jeune). En effet, des recherches élégantes sur l'ocytocine ont été effectuées chez les campagnols de prairie (des animaux sociaux qui établissent des liens exclusifs avec le partenaire sexuel après la copulation) et les campagnols de montagne (espèce solitaire qui ne forme aucun lien d'attachement). L'administration d'ocytocine chez les campagnols sociaux a renforcé la sélection et la préférence du partenaire par rapport à l'étranger. Récemment, des études sur l'Homme ont montré que l'ocytocine augmente la confiance en autrui lors d'un jeu interactif, augmente le temps de fixation visuel sur la région des yeux du visage d'autrui et augmente l'empathie et la générosité(6,7,8).

Ainsi, étant donné le rôle de l'ocytocine dans la reconnaissance et l'attachement social et le fait que le déficit majeur des patients autistes concerne la réciprocité sociale, la question clé était de savoir si ces patients présentaient un déficit de cette hormone et si l'administration de cette dernière pouvait améliorer la qualité des interactions sociales chez ces patients.

En administrant de l'ocytocine par voie intranasale, j'ai étudié, au sein du laboratoire CNRS/ CNC (Centre de Neurosciences Cognitive)/ UMR 5229, l'effet de cette hormone sur les capacités des patients HFA et Asperger adultes, à comprendre de façon intuitive les intentions des joueurs, et d'agir en conséquence au cours d'un jeu de balle (expérience 1). L'étude était contrôlée par l'administration d'un placebo dans un schéma expérimental où chaque sujet était son propre témoin. La première expérience consistait en un jeu d'interaction sociale durant lequel le participant jouait en face d'un écran tactile avec trois partenaires fictifs. Le participant gagnait deux euros après chaque réception de balle. La probabilité de réception de la balle par le participant, de la part de chacun des trois partenaires, était prédéterminée, de façon à avoir trois profils différents de partenaires (bon, méchant, neutre). Je voulais créer un contexte intuitif indéterminé qui s'approche de la vie courante de tous les jours. Avec le placebo, les patients Asperger envoyaient la balle de façon randomisée à chacun des trois partenaires sans tenir compte des différents profils sociaux attribués à chacun d'eux. Cependant, avec l'ocytocine, les patients, comme les sujets normaux, ont envoyé la balle significativement plus souvent au bon partenaire, par rapport au méchant et au neutre. Ainsi, les patients sous ocytocine ont pu comprendre des indices sociaux clés et ont pu agir en fonction du comportement de chacun des partenaires de manière adéquate(9).

De plus, la trajectoire des yeux des patients a été étudiée pendant qu'ils observaient les visages affichés sur l'ordinateur (expérience 2). Alors que sous placebo, les patients regardaient beaucoup moins longtemps les visages par rapport aux sujets sains, ces mêmes patients ont augmenté leur temps de fixation visuelle sur les visages et en particulier, sur la région des yeux, après inhalation d'ocytocine.

Les effets comportementaux étaient également contrôlés en mesurant les concentrations d'ocytocine plasmatique dans le sang avant et après administration du spray nasal. La concentration d'ocytocine dans le plasma des patients à l'état basal était significativement inférieure aux valeurs des sujets normaux (patients: 1.08 pg/ml \pm 1.04; sujets sains: 7.28 pg/ml \pm 4.49). Le taux d'ocytocine est significativement augmenté (2.66 pg/ml \pm 2.20) après inhalation d'ocytocine.

Ainsi, l'ocytocine semble être bien déficitaire chez ces patients et son administration intranasale module le comportement de reconnaissance sociale et d'intuition. Ceci, confirme les études précédentes chez l'Homme et l'animal sur le rôle de l'ocytocine dans l'attachement, la préférence du partenaire et la reconnaissance sociale. Ces résultats sont certes prometteurs, mais nécessitent des études supplémentaires sur l'ocytocine en impliquant un plus grand nombre de patients Asperger ainsi que d'autres formes d'autisme.

La question subséquente qui se pose est : comment l'ocytocine améliore-t-elle les capacités sociales de ces patients atteints d'autisme ? Au travers de quels mécanismes ? Étant donné le rôle de l'ocytocine dans la réduction du stress et l'anxiété, et dans l'inhibition de l'activité des neurones de l'amygdale, il est très probable que l'ocytocine renforce les liens sociaux en diminuant la peur. Des études en imagerie cérébrale confirment le lien entre cette hormone et les régions cérébrales impliquées dans la peur et l'anxiété chez l'homme telles que l'amygdale et l'hippocampe. Il est probable qu'en diminuant la peur d'être déçu ou d'exclusion sociale, l'ocytocine renforce la confiance en soi et augmente par conséquent l'attention du sujet aux *stimuli* sociaux importants pour la saisie des informations implicites et non-verbales. Il se peut que l'ocytocine stimule l'engagement social qui est, en soi, récompensant. Il est bien connu que le système ocytocinergique est en lien avec le système dopaminergique qui est lui-même relié à la motivation sociale et à la récompense. Ainsi, par le biais d'interactions entre ces deux systèmes, la motivation sociale pourrait être renforcée, menant les sujets à augmenter leur attention vis-à-vis des *stimuli* sociaux et de reconnaissance sociale. La réduction du stress, l'augmentation de la saillance des *stimuli* sociaux et le renforcement de la motivation à établir des liens sociaux peuvent donc être les mécanismes potentiels à travers lesquels l'ocytocine agit sur le comportement de l'Homme.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux cerner les mécanismes d'actions de cette hormone. Il est également crucial d'étudier les interactions entre différentes hormones impliquées dans la régulation des émotions telles que l'ocytocine, la dopamine, la sérotonine et d'autres encore...

En étudiant le domaine du syndrome d'Asperger, j'ai eu la chance d'apprendre et de découvrir combien ces gens peuvent être talentueux dans différents domaines, comme le calcul, la comptabilité, le dessin, la musique, etc. Ces talents ne sont pas souvent abordés. J'ai également observé les difficultés de ces sujets à communiquer avec les autres, à s'intégrer en société, à trouver du travail et à être autonome. J'ai remarqué le degré de fatigue psychique et physique des parents qui tentent tout leur possible pour aider leur enfant. Certains sont forts et déterminés mais épuisés, et d'autres souffrent de dépression et de mélancolie.

Ainsi, la question de l'autisme doit être abordée avec priorité et il est crucial d'effectuer des recherches dans le but d'établir un diagnostic précoce, de déterminer les causes de ce désordre et de proposer des traitements et de l'aide aux familles. ■

ehandari@gmail.com

AUTISME: THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES

Frédérique Bonnet-Brilhault (Unité INSERM 930, Tours)

Il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapies curatives de l'autisme. Cependant, une prise en charge adaptée aux types de troubles présentés par l'enfant et débutée précocement pourra lui permettre de développer au mieux ses capacités de communication et de socialisation. La précocité d'une prise en charge adaptée est, en effet, un des facteurs pronostics de l'évolution d'un enfant avec autisme, parallèlement à l'absence de retard mental et au développement d'un langage oral fonctionnel(1,2,3). Les bases physiopathologiques de type neurodéveloppemental des troubles du spectre autistique expliquent l'importance de la mise en place des soins et rééducations. Les phases précoces du développement sont caractérisées par une forte plasticité cérébrale qui va faciliter l'efficacité des rééducations et soins mis en place.

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique des troubles (qui renvoie à une probable hétérogénéité physiopathologique) le programme thérapeutique doit être défini pour chaque sujet et au plus proche des avancées scientifiques dans le domaine. Il existe différents types d'interventions, de thérapies et de rééducations qui peuvent être proposées et le choix de celles-ci va se faire notamment en fonction du degré de sévérité d'autisme, du degré de retard éventuellement associé, du niveau de langage oral, de la nature de la sémiologie au premier plan à un temps donné de l'évolution.

Parmi les différentes interventions et rééducations proposées, on distingue d'une part les programmes (ou interventions) comportementaux ou développementaux, ayant pour but le développement et l'acquisition de compétences sociales et de communication mais aussi, pour certaines, des apprentissages précis(4) et d'autre part, les thérapies et rééducations ayant une approche spécifique de type orthophonie, psychomotricité, psychothérapie. Les interventions dites comportementales et développementales ont eu pour mérite de mettre en avant la possibilité d'une rééducation du trouble de la communication et des interactions sociales présent chez ces enfants. Elles ont en commun l'idée que, en conditions aménagées (à domicile ou en structure), avec des séances répétées (individuelle ou en groupe), il est possible d'aider l'enfant à développer ses capacités de communication et d'interaction. Elles sont basées sur des approches de type comportemental (ABA pour "Applied Behavior Analysis" et utilisent le principe d'apprentissage opérant avec renforcement positif dans le but d'analyser et de modifier les comportements) ou de type développemental. La Thérapie d'Echange et de Développement, a ainsi pour but, lors de séances de jeu ou le plaisir partagé est recherché, de développer au cours du temps les fonctions (imitation, attention, perception) à la base du développement d'une communication.

Il existe actuellement une liste croissante de programmes ou approches psycho-éducatives. Au quotidien et dans la plupart des centres, ces programmes sont adaptés en fonction des pratiques et en fonction des enfants. Ils sont des outils de la prise en charge psycho-éducative et de la rééducation de la communication mais ne sont pas une finalité en soi. Il n'y a d'ailleurs pas d'étude apportant la preuve d'une efficacité supérieure d'un programme spécifique par rapport à un autre. Aux États-Unis, le rapport du Comité sur les interventions éducatives, organisé au sein du National Research Council et publié en 2001, a ainsi souligné l'importance du choix individuel d'un type d'intervention adapté à la personne avec autisme.

Parallèlement, les recherches se poursuivent dans le domaine pharmacologique. Là encore, aucune thérapeutique n'est actuellement validée comme thérapeutique de routine des symptômes du noyau de l'autisme. Différentes classes de psychotropes sont utilisées dans l'autisme notamment les antipsychotiques sur la sémiologie comportementale non spécifique. Un accord récent de la Food and Drug Administration a été accordé à l'un d'entre eux (aripiprazole) aux USA pour les troubles de la régulation émotionnelle chez les enfants de plus de 6 ans avec Trouble Envahissant du Développement. Deux études concernant des molécules spécifiques ont par ailleurs été récemment publiées. Ces études portent sur de très petites séries mais elles mettent en évidence des effets qui semblent plus spécifiques sur les troubles autistiques. Un effet a ainsi été rapporté avec le bumétanide, diurétique inhibiteur spécifique des transporteurs NKCC1 ayant pour effet de réduire la concentration de chlore intracellulaire et par conséquent modifiant l'activité GABAergique qui devient ainsi inhibitrice(5). Une étude portant sur des patients présentant un autisme de type Asperger a par ailleurs mis en évidence un effet bénéfique sur les capacités de socialisation, en situation expérimentale, de l'ocytocine hormone impliquée dans les interrelations mère/bébé(6). Ces études nécessitent d'être répliquées dans de larges populations et contre placebo pour être validées comme de nouvelles thérapeutiques de l'autisme. Enfin, après des premières études chez l'animal, un essai clinique a débuté chez des patients porteurs du syndrome de l'X fragile, syndrome dans lequel des troubles autistiques sont fréquemment retrouvés. La molécule utilisée est un antagoniste spécifique des récepteurs au glutamate de type mGluR5 qui permet d'atténuer l'hyperexcitabilité de la voie du glutamate, démontrée dans le modèle souris du syndrome de l'X fragile. Les premières données chez l'homme mettent en évidence une réduction des troubles du comportement, notamment des comportements répétitifs(7). ■

f.bonnet-brilhault@chu-tours.fr

L'AUTISME DE L'ENFANT (G.Lelord)

1. Kanner L. - *Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child. 1943. Vol 2, 217-250*
2. Barthélémy C., Hameury, L et Lelord G. - *La thérapie d'échange et de développement dans l'autisme de l'enfant. Expansion Scientifique Française éd. Paris 1998, 302 p*
 1. Lelord G. *L'exploration de l'autisme : le médecin, l'enfant et sa maman. Bernard Grasset éd. Paris 1998, 302 p.*
 - 2.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AUTISME : DU SYNDROME COMPORTEMENTAL À LA SYNAPSE (C. Barthélémy)

1. Kanner L. - *Autistic disturbances of affective contact. Nervous Child, 1943, 2, 217-250.*
2. Asperger H. - *Die autistische Psychopathen im Kindesalter. Archiv. für psychiatrie und nervenkrankheiten, 1944, 117,76-136.*
3. Damasio A.R., Maurer R.G. - *A neurological model for childhood autism. Arch. Neurol., 1978, 35, 777-786.*
4. Bauman M., Kemper T.L. - *Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. Neurology, 1985, 35, 866-874.*
5. Courchesne E., Yeung-Courchesne R., Press G.A. et al. - *Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. N. Engl. J. Med., 1988, 318, 1349-1354.*
6. Lelord G. - *Physiopathologie de l'autisme : les insuffisances modulatrices cérébrales. Neuropsychiatr. Enfance Adolesc., 1990, 38, 43-49.*

7. Barthélémy C., Hameury L., Lelord G. - L'autisme de l'enfant : la thérapie d'échange et de développement, Expansion Scientifique Française (ED.), Paris, 1995, 396 p.
8. Dapretto M., Davies M.S., Pfeifer J.H. et al. - Understanding emotions in others : mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.*, 2006, 9(1), 28-30.
9. Martineau J., Cochin S., Magne R., Barthélémy C. Impaired cortical activation in autistic children : Is the mirror neuron system involved ? *Int. J. Psychophysiol.*, 2008, 68(1), 35-40.
10. Bruneau N., Bonnet-Brilhault F., Gomot M. et al. Cortical auditory processing and communication in children with autism : electrophysiological/ behavioral relations. *Int. J. Psychophysiol.*, 2003, 51(1) 17-25.
11. Gervais H., Belin P., Boddaert N. et al. - Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat. Neurosci.*, 2004, 7(8), 801-802.
12. Gomot M., Bernard F.P., Davis M.H. et al. - Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *Neuroimage*, 2006, 29(2), 475-484.
13. Baron-Cohen S. - Autism : the empathizing-sys-temizing (E-S) theory. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2009, 1156, 68-80.

Autres articles et ouvrages

- Barthélémy C. - L'autisme : actualité, évolution des concepts et perspectives. *Bull. Acad. Natle Med.*, 2009, 193, 2, 271-285.
- Berthoz A., Andres C., Barthélémy C. et al. - L'autisme. De la recherche à la pratique. Odile Jacob (ed.), Paris, 2005, 482 p.
- Coleman M. (ed) - *The Neurology of Autism*. Oxford University Press, Oxford, 2005.
- Goines P., Van Der Water J. - The Immune System's Role in the Biology of Autism. *Curr. Opin. Neurol.*, 2010, 23, 111-117.
- Hochmann J. - Histoire de l'autisme. Odile Jacob (ed), Paris, 2009, 527 p.
- Rapin I., Tuchman R.F. - What is new in autism ? *Curr. Opin. Neurol.*, 2008, 21, 143-149.

VULNÉRABILITÉ GÉNÉTIQUE AUX TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE (T. Bourgeron et R. Delorme)

1. Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *J Child Psychol Psychiatry* 2 009 Jan;50(1-2):108-115.
 2. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995 Jan;25(1):63-77.
 3. Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 Nov;36(11):1561-1569.
 4. State MW. Another piece of the autism puzzle. *Nat Genet* 2010 Jun;42(6):478-479.
 5. Jamain S, Quach H, Betancur C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003 May;34(1):27-29.
 6. Laumonier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004 Mar;74(3):552-557.
 7. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet* 2007 Jan;39(1):25-27.
 8. Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007 Mar;39(3):319-328.
 9. Berkel S, Marshall CR, Weiss B, et al. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nat Genet* 2010 Jun;42(6):489-491.
 10. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010 Jul 15;466(7304):368-372.
 11. Chubykin AA, Liu X, Comoletti D, Tsigelny I, Taylor P, Sudhof TC. Dissection of synapse induction by neuroligins: effect of a neuroligin mutation associated with autism. *J Biol Chem* 2005 Jun 10;280(23):22365-22374.
 12. Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis* 2010 May;38(2):181-191.
 13. Bucan M, Abrahams BS, Wang K, et al. Genome-wide analyses of exonic copy number variants in a family-based study point to novel autism susceptibility genes. *PLoS Genet* 2 009 Jun;5(6):e1000536.
 14. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007 Apr 20;316(5823):445-449.
 15. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 2008 Feb;82(2):477-488.
 16. Glessner JT, Wang K, Cai G, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 2 009 May 28;459(7246):569-573.
1. Toro R, Konyukh M, Delorme R, et al. Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders. *Trends Genet* 2010 Aug;26(8):363-372.

DES DIURÉTIQUES POUR TRAITER L'AUTISME: L'HISTOIRE RICHE D'ENSEIGNEMENT D'UNE DÉCOUVERTE (E. Lemonnier, Y. Ben-Ari)

1. Ben-Ari Y., Cherubini E., Corradetti R., Gaiarsa J. L. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. *The Journal of physiology*, 1989, 416, 303-325.
 2. Ben-Ari Y., Gaiarsa J., Tyzio R., & Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiological reviews*, 200787(4), 1215-1284.
 3. Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nature reviews Neuroscience*, 2002, 3(9), 728-739.
 4. Bonifazi P., Goldin M., Picardo M. A., Jorquera I., Cattani A., Bianconi G., Represa, A., Ben-Ari Y, Cossart R. (2 009). GABAergic hub neurons orchestrate synchrony in developing hippocampal networks. *Science* 326 (5958), 1419-1424.
 5. Crépel V., Aronov D., Jorquera I., Represa A., Ben-Ari Y. & Cossart, R. A partition-associated non-synaptic coherent activity pattern in the developing hippocampus. *Neuron*, 2007 54(1), 105-120.
 6. Rivera C, Voipio J, Payne JA, Ruusuvuori E, Lahtinen H, Lamsa K, Pivola U, Saarma M, Kaila K. The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature*. 1999; 397(6716):251-5.
 7. Khalilov I, Holmes GL, Ben-Ari Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci*. 2003, 6(10):1079-85.
 8. Khalilov I, Le Van Quyen M, Gozlan H, Ben-Ari Y. Epileptogenic actions of GABA and fast oscillations in the developing hippocampus. *Neuron*. 2005, 48(5):787-96.
1. Lee HH, Deeb TZ, Walker JA, Davies PA, Moss SJ. NMDA receptor activity downregulates KCC2 resulting in depolarizing GABA receptor-mediated currents. *Nat Neurosci*. 2011, 14(6):736-43. Epub 2 011 May 1.
 2. Nardou R, Yamamoto S, Chazal G, Bhar A, Ferrand N, Dulac O, Ben-Ari Y, Khalilov I. Neuronal chloride accumulation and excitatory GABA underlie aggravation of neonatal epileptiform activities by Phenobarbital. *Brain*. 2 011 Apr;134(Pt 4):987-1002
 11. Lemonnier E., Ben-Ari Y. The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. *Acta paediatrica* 2010 99(12), 1885-1888
 12. Ben-Ari Y, Spitzer N. C. Phenotypic checkpoints regulate neuronal development. *Trends in Neurosciences*, 2010, 33(11), 485-492.
 13. Ben-Ari Y. Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends in Neurosciences*, 2008, 31(12), 626-636.

FONCTIONNEMENT MNÉSIQUE DANS L'AUTISME : UN PARADOXE (B. Guillery-Girard, F. Eustache)

1. Boucher J, Warrington EK. Memory deficits in early infantile autism: some similarities to the amnesic syndrome. *Br J Psychiatry* 1970 ; 67 : 73-87.
 2. Hermelin B, O'Connor N. Psychological experiments with autistic children. Oxford : Pergamon Press, 1970.
 3. Marcaggi G, Bon L, Eustache F, Guillery-Girard B. La mémoire dans l'autisme : 40 ans après. *Revue de Neuropsychologie* 2010; 2 : 310-319.
 4. Lind S. Memory and the self in autism: A review and theoretical framework. *Autism* 2010, 14:430-56.
 5. Lind SE, Bowler DM. Episodic memory and episodic future thinking in adults with autism. *J Abnorm Psychol*. 2010, 119 : 896-905.
 6. Happé F, Frith U. The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2006 ; 36 : 5-25.
 7. Mottron L, Dawson M, Soulières I. Enhanced perception in savant syndrome: patterns, structure and creativity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:1385-91.
1. Neumann N, Dubischar-Krivic AM, Braun C, Löw A, Poustka F, Bölte S, Birbaumer N. The mind of the mnemonists: an MEG and neuropsychological study of autistic memory savants. *Behav Brain Res*. 2010, 215:114-21.

MÉCANISMES MIROIR ET AUTISME : L'ŒUF, LA POULE, OU LES EFFETS COLLATÉRAUX ? (N. Hadjikhani)

- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119(Pt 2), 593-609.
- Mukamel, R., Ekstrom, A. D., Kaplan, J., Iacoboni, M., & Fried, I. (2010). Single-Neuron Responses in Humans during Execution and Observation of Actions. *Current Biology*, 20(8): 750-756.
- Avikainen, S., Kulomaki, T., & Hari, R. (1999). Normal movement reading in Asperger subjects. *Neuroreport*, 10(17), 3467-3470.
- Senju, A., Maeda, M., Kikuchi, Y., Hasegawa, T., Tojo, Y., & Osanai, H. (2007). Absence of contagious yawning in children with autism spectrum disorder. *Biological Letters*, 3(6), 706-708.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex*, 16(9), 1276-1282.
- Wallace, G. L., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2010). Age-related temporal and parietal cortical thinning in autism spectrum disorders. [Research Support, N.I.H., Intramural]. *Brain*, 133(Pt 12), 3745-3754.
- Yamasaki, S., Yamasue, H., Abe, O., Suga, M., Yamada, H., Inoue, H., et al. (2010). Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological psychiatry*, 68(12), 1141-1147.
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., et al. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neurosciences*, 9(1), 28-30.
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2007). Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Human Brain Mapping*, 28(5), 441-449.
- Calvo-Merino, B., Glaser, D. E., Grezes, J., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: an fMRI study with expert dancers. [Comparative Study, Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cerebral Cortex*, 15(8), 1243-1249.
 - Bastiaansen, J. A., Thioux, M., Nanetti, L., van der Gaag, C., Ketelaars, C., Minderaa, R., et al. (2011). Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Biological psychiatry*, 69(9), 832-838.

IMPLICATION DE L'OXYTOCINE, HORMONE DE L'ATTACHEMENT, DANS L'AUTISME (E. Andari)

- Béalu M, 'Amour me cèle celle que j'aime', Editeur Seghers, 1996, 76 pages.
- Guiner H, Wray W. Cellular and molecular biology of oxytocin and vasopressin. In: Knobil E, Neill JD *The Physiology of Reproduction*. 1994. Raven Press, New York, USA, p. 1099-1129.
- Ross HE, Young LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2009, 30, 4, p. 534-47
- Kendrick KM., Keverne EB, Baldwin BA. Intracerebroventricular oxytocin stimulates maternal behaviour in the sheep. *Neuroendocrinology*, 1987, 46, 1, p. 56-61.
- Pedersen CA. Prange, Jr. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1979, 76, 12, p. 6661-5.
- Guastella A, Mitchell P, Dadds M. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol. Psychiatry*, 2008, 63, p.3.
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005, 435, p.673-676.
- Zak PJ, Stanton AA, Ahmadi S. I. Oxytocin increases generosity in humans. *Plos one*, 2007, 2, e1128. 9. Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107, p.4389.

AUTISME : THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES

- Bonnet-Brihault)
 - American Academy of Pediatrics- Committee on children with disabilities. (2001a). The pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children -. *Pediatrics* Retrieved 5, 107, from <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/107/5/1221>
 - American Academy of Pediatrics- Committee on children with disabilities. (2001b). Technical report: The pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorders in children -. *Pediatrics* Retrieved 5, 107, from <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/107/5/e85>
 - Baghdadi A., Noyer M., Aussilloux C., Centre de Ressources Autisme Languedoc Roussillon (CRA-LR), Centre Régional pour l'Enfance et l'Adolescence Inadaptées Languedoc Roussillon (CREAI-LR), Ministère de la Santé et des Solidarités- Direction Générale de l'Action Sociale (DGAS). (2007) Interventions éducatives, pédagogiques et thérapeutiques proposées dans l'autisme: une revue de la littérature. Ministère de la Santé et des Solidarités- Direction Générale de l'Action Sociale (DGAS). Paris, Juin 2007. Disponible : <http://www.autisme-ressources-lr.fr/IMG/pdf/Recensement-interventions-autisme-DGAS.pdf>
 - Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, Karkhaneh M, Hartling L, Tjosvold L, Vandermeer B, Smith V. (2008). Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: A clinical systematic review. *PLoS One*, 3(11), e3755.
 - Lemonnier E, Ben-Ari Y The diuretic bumetanide decreases autistic behaviour in five infants treated during 3 months with no side effects. *Acta Paediatr*. 2010, 99(12):1885-8.
 - Andari E, Duhamel JR, Zalla T, Herbrecht E, Leboyer M, Sirigu A. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010, 107(9):4389-94.
 - Jacquemont S, Curie A, des Portes V, Torrioli MG, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Ramos FJ, Cornish K, HeY, Paulding C, Neri G, Chen F, Hadjikhani N, Martinet D, Meyer J, Beckmann JS, Delange K, Brun A, Bussy G, Gasparini F, Hilse T, Floesser A, Branson J, Bilbe G, Johns D, Gomez-Mancilla B. Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056. *Sci Transl Med* 5, 2011:Vol. 3, Issue 64, p. 64ra1.

Share

Par Chronimed

[CONTACT](#) [C.G.U.](#)

[SIGNALER UN ABUS](#) [ARTICLES LES PLUS COMMENTÉS](#)