

quasi absents. Ces deux structures proviennent du même segment du «tube neural» de l'embryon, à l'origine du système nerveux central. Le cerveau de cette femme était de taille normale, mais il ne comptait qu'environ 400 neurones faciaux, contre 9 000 dans un cerveau normal.

J'ai d'abord supposé que seuls les neurones du noyau du nerf facial et du noyau olivaire supérieur manquaient dans le tronc cérébral. Cependant, en

mesurant les distances entre des points de repère neuro-anatomiques, j'ai découvert que les mesures antéro-postérieures (de bas en haut, chez l'être humain debout) du tronc cérébral étaient étonnamment réduites chez cette femme autiste. On aurait pu croire qu'une bande de tissu avait été prélevée (voir la figure 2).

J'avais déjà vu cette image de tronc cérébral raccourci sur des photographies de cerveaux anormaux de sou-

ris qui illustraient un article scientifique! Quand je me reportai à celui-ci, je constatai que les souris décrites avaient un raccourcissement du tronc cérébral, et aussi un noyau du nerf facial réduit et un noyau olivaire supérieur absent. De plus, les souris décrites dans l'article avaient d'autres points communs avec les autistes, notamment des malformations des oreilles et l'absence d'une des structures cérébrales qui commandent les mouvements oculaires.

L'autisme et les maladies apparentées

Le diagnostic de l'autisme est établi lorsque le malade a des anomalies dans trois catégories de comportements et, plus particulièrement, dans les interactions sociales.

La communication : l'autiste ne parvient pas à parler sans gesticuler ; malgré des capacités linguistiques adéquates, il commence et poursuit difficilement une conversation ; parfois, il parle de façon aberrante (par exemple, il répète une question au lieu d'y répondre).

Restriction des comportements et des intérêts : l'autiste se concentre anormalement sur un sujet, un objet ou une activité ; le changement le désempare ; il insiste sans raison sur des routines et des rituels ; ses mouvements sont répétitifs.

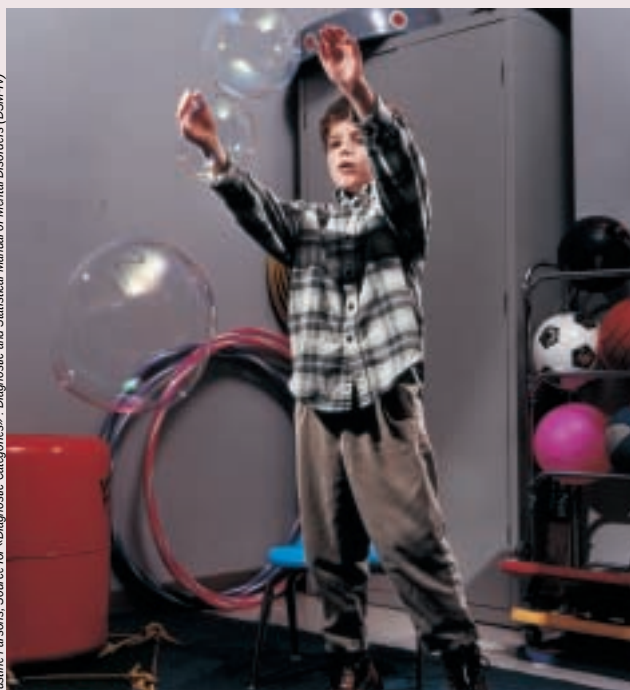
Les interactions sociales : l'autiste ne regarde pas son interlocuteur dans les yeux ; il n'utilise pas d'expressions faciales, ni de gestes pour moduler ses interactions sociales ; il ne cherche pas à se mettre à l'aise ; il n'a pas de relations avec autrui.

De plus, les médecins ont identifié plusieurs troubles dont certains symptômes comportementaux sont typiques de l'autisme, mais avec une intensité différente ou associés à des caractéristiques sup-

plémentaires. Par exemple, les malades atteints du *trouble envahissant du développement non spécifié* ne remplissent pas les critères de l'autisme pour l'une des trois catégories ; le quotient intellectuel de ces malades est très variable. Par ailleurs, le syndrome d'Asperger atteint des malades au quotient intellectuel normal et dont le développement n'est pas retardé. Plus rares, le *trouble désintégratif de l'enfance* concerne des personnes qui se développent normalement, puis régressent jusqu'à un handicap grave, tandis que le syndrome de Rett, un trouble neurologique progressif, n'apparaît que chez les filles.

De nombreux biologistes pensent depuis longtemps que l'autisme est une maladie à composante génétique, mais Peter Szatmari et ses collègues de l'Université de l'Ontario ont découvert que seuls différents symptômes sont transmissibles plutôt qu'une maladie unique. Par exemple, un enfant autiste peut avoir un frère atteint du syndrome d'Asperger. Ces travaux montrent que les trois diagnostics les plus fréquents sont dus aux mêmes facteurs transmissibles.

Justine Parsons. Source for «Diagnostic Categories»: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)



LES THÉRAPIES COMPORTEMENTALES aident les enfants autistes à vivre plus heureux lorsqu'ils seront adultes. Les moniteurs des instituts spécialisés évaluent précisément les symptômes afin de mettre au point un programme adapté. Par exemple, ils proposent aux enfants des activités ludiques stimulantes (à



gauche). Certains instituts hébergent également des adultes autistes (à droite). L'homme photographié a construit le rideau qui se trouve derrière son lit avec des bobines de vidéocassettes : son vif intérêt pour ce type d'objets est une caractéristique de sa maladie.

Pourquoi ces souris avaient-elles ces étranges cerveaux ? Parce qu'elles étaient transgéniques : des embryologistes avaient bloqué l'expression d'un gène nommé *Hoxa1*, afin d'étudier le rôle de ce gène pendant les premières phases du développement. Était-ce l'un des gènes incriminés dans l'autisme ?

Haro sur *Hoxa1*

Les études des souris transgéniques ont montré que le gène *Hoxa1* joue un rôle essentiel dans le développement du tronc cérébral. Des équipes de Salt Lake City et de Londres ont découvert que le gène est actif dans le tronc cérébral lors de la formation des premiers neurones (la période identifiée par M. Miller et K. Ström-land). Les gènes de la famille d'*Hoxa1* codent des protéines, nommées facteurs de transcription, qui modulent l'activité d'autres gènes. De plus, le gène *Hoxa1* n'est actif qu'au début de l'embryogenèse. Lorsqu'un gène est exprimé en permanence, son fonctionnement anormal provoque des problèmes qui s'aggravent avec l'âge ; un gène qui s'exprime uniquement lors du développement est plus probablement la cause des handicaps congénitaux qui se stabilisent après l'enfance, tel l'autisme.

Le gène *Hoxa1* est un gène bien « conservé » : l'ADN qui le compose a peu changé au cours de l'évolution, et on le retrouve dans de nombreuses espèces animales. Les gènes les plus importants pour la survie sont souvent ainsi : si les mutations sont létales, elles ne sont pas transmises aux générations suivantes. Nombre de gènes existent sous plusieurs formes (par exemple, les gènes qui codent la couleur des yeux ou les groupes sanguins), mais les gènes conservés n'ont généralement qu'une forme. Malgré l'absence de variant connu du gène *Hoxa1* chez les mammifères, nous avons espéré que nous trouverions l'origine de l'autisme en cherchant une forme anormale du gène.

Le gène humain *HOXA1* (le gène humain s'écrit en majuscules) est situé sur le chromosome 7. Il ne contient que deux régions codantes, nommées exons, ainsi que des régions qui commandent la synthèse protéique et des régions apparemment inutiles. N'importe quelle mutation modifie les performances du gène, mais ce sont surtout celles des régions codantes qui

provoquent les maladies. Aussi, à partir d'ADN extrait des cellules sanguines de personnes autistes, nous avons d'abord recherché des gènes *HOXA1* dont les exons étaient différents.

Nous avons alors identifié deux formes du gène. La première était une modification mineure de la séquence de l'un des exons du gène (la protéine codée par le gène variant est donc légèrement différente de la protéine codée par le gène normal), qui est notablement plus fréquente chez les autistes que chez les personnes normales de leur famille ou sans lien de parenté. D'autre part, nous avons identifié un second gène variant qui est toutefois plus difficile à étudier, car l'enroulement de l'ADN de ce gène est modifié.

Hélas, le gène *HOXA1* n'est pas le Graal que nous cherchions : il n'est que l'un des nombreux gènes responsables de l'autisme. De plus, la version que nous avons étudiée en détail est exprimée de façon variable : sa présence n'accompagne pas systématiquement l'autisme. Apparemment, le gène défaillant existe chez 20 pour cent des personnes normales, contre environ 40 pour cent chez des personnes autistes. La présence du gène anormal double le risque d'être atteint par ce trouble. Cependant, comme la forme anormale du gène n'existe pas chez environ 60 pour cent des autistes, d'autres facteurs génétiques contribuent à la maladie.

La plupart des maladies génétiques étant déterminées par plusieurs versions défaillantes d'un gène, nous continuons de chercher d'autres versions d'*HOXA1*. De surcroît, des variations d'autres gènes exprimés au début du développement pourraient prédisposer leurs porteurs à l'autisme. Ainsi, nous avons découvert un variant du gène *HOXB1* (un gène du chromosome 17 dérivé du même ancêtre que le gène *HOXA1*) qui exerce des fonctions similaires dans le développement du tronc cérébral. Sa présence ne semble pas expliquer l'autisme. D'autres biologistes examinent des régions du chromosome 15 et d'une autre partie du chromosome 7, à la recherche de gènes qui augmentent le risque d'autisme, mais on n'a pas assez exploré les gènes qui diminueraient ce risque ; les interférences entre ces deux catégories expliqueraient les multiples manifestations de l'autisme ou des troubles apparentés.

La recherche des bases génétiques de l'autisme est importante : si l'on connaissait mieux les gènes humains