

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

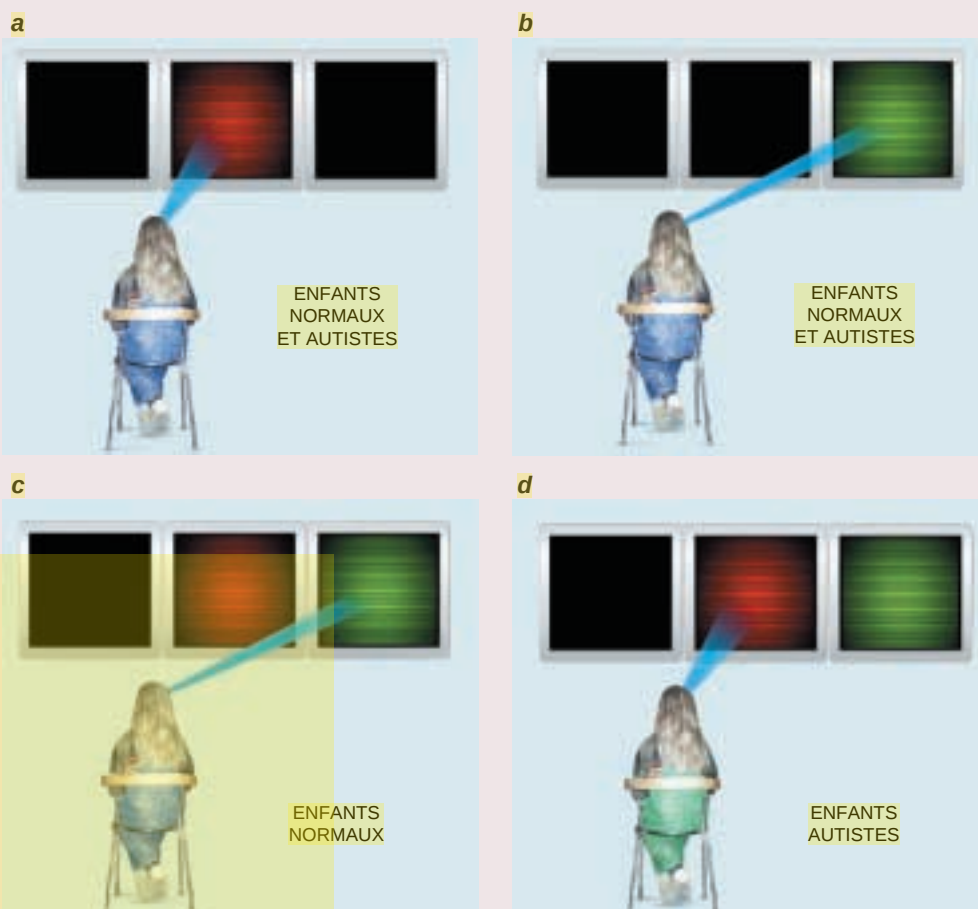
Un dépistage simple de l'autisme

À l'Université de York, Susan Bryson et Reginald Landry ont récemment identifié un comportement autistique plus simple que l'ensemble des comportements habituellement étudiés pour le diagnostic : ils ont découvert que les enfants autistes réagissent anormalement à des stimuli visuels. Cette activité mentale est commandée par une partie primitive du cerveau, probablement le tronc cérébral, le cervelet ou les deux : cette découverte aidera les médecins à diagnostiquer la maladie.

Dans leur étude, deux groupes d'enfants âgés de quatre à sept ans, autistes et non autistes, regardaient des éclairs de lumière sur trois écrans. Dans un premier test, une lumière clignotant sur l'écran du milieu attirait l'attention des enfants à cet endroit (a) ; puis, l'écran du milieu s'éteignait, et une autre lumière clignotante apparaissait sur l'écran de droite ou de gauche. Les deux groupes déplaçaient leur regard vers cet écran (b). Dans une seconde expérience, l'écran du milieu continuait de clignoter pendant que la lumière apparaissait sur l'autre écran. Les enfants normaux bougeaient les yeux et regardaient ce nouveau stimulus (c), tandis que les enfants autistes restaient fixés sur le premier (d).

Des enfants porteurs d'autres types de lésions cérébrales sont capables de passer d'un stimulus à un autre. En revanche, les

enfants autistes n'y parviennent pas, même quand ils sont très intelligents. Les biologistes pensent que cette capacité est une fonction cérébrale primaire, car le nourrisson et les enfants attardés en sont dotés. Comme les animaux s'orientent aussi vers de nouveaux stimuli, des études permettront peut-être d'étudier ce symptôme de l'autisme chez des animaux après des manipulations génétiques ou des expositions à des substances tératogènes.



Daniels & Daniels

associés au trouble, on pourrait les transférer à des souris ; puis, en exposant les animaux à des substances soupçonnées d'augmenter le risque d'autisme, on étudierait les interactions des facteurs environnementaux et génétiques, et l'on dresserait la liste des substances à éviter au début de la grossesse. L'étude du développement embryonnaire de ces souris transgéniques révélerait aussi les lésions cérébrales responsables de l'autisme : ayant identifié les dysfonctionnements du cerveau des personnes autistes, on aurait des bases solides pour chercher des traitements afin de minimiser les effets de la lésion.

La mise au point d'un test de dépistage génétique de l'autisme sera difficile, car de nombreux gènes semblent

responsables du trouble : on ne peut pas prédire précisément la probabilité d'avoir un enfant autiste en testant la présence d'un ou de deux gènes anormaux chez les parents. Toutefois, des tests pour les frères et les sœurs de personnes autistes qui craignent pour leurs propres enfants sont possibles : les médecins identifieraient alors les facteurs génétiques du membre autiste de la famille, puis les rechercheraient chez les frères et les sœurs non atteints.

Chaque facteur de risque que nous identifions perce un peu du mystère et constitue un point de départ pour de nouvelles hypothèses. L'étude de la thalidomide a attiré l'attention sur le tronc cérébral et le gène *Hoxa1*. De nouveaux résultats d'embryologie, des études

comportementales, des imageries cérébrales ou d'autres travaux pourront également inspirer ceux qui étudient l'autisme et travaillent à soulager les souffrances terribles de ce trouble.

Patricia RODIER est professeur de gynécologie et d'obstétrique à l'Université Rochester.

G. LELOD, *Autisme et troubles du développement global de l'enfant*, Expansion scientifique, 1989.

B. BETTELHEIM, *La forteresse vide : l'autisme infantile et la naissance du soi*, Gallimard, 1998.

P. FERRARI, *L'autisme infantile*, PUF-Que sais-je?, 1999.