



Des interactions entre gènes et environnement à l'origine de l'autisme

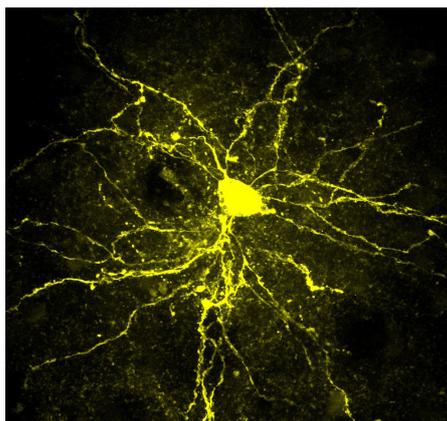
Une équipe de l'UNIGE démontre comment gènes et environnement cellulaire interagissent dans les troubles autistiques et explique ainsi la grande variabilité des symptômes de la maladie.

Les personnes souffrant de troubles du spectre autistique présentent toutes des difficultés comportementales caractéristiques. Néanmoins, la grande hétérogénéité des symptômes reste l'une des grandes interrogations des scientifiques et des médecins. Si l'on soupçonnait un lien entre le processus inflammatoire et l'autisme, une équipe de l'Université de Genève (UNIGE), dans le cadre du Pôle de recherche national Synapsy, décrypte pour la première fois, chez des souris porteuses d'une vulnérabilité génétique, comment une modification de l'environnement cellulaire déclenche l'apparition de symptômes autistiques. En cause? Un déséquilibre dans l'expression d'une série de gènes dû à une inflammation massive — conséquence d'une réponse immunitaire à l'administration d'un produit pharmacologique — qui entraîne alors une hyperexcitabilité des neurones du système de la récompense. Ces résultats, à découvrir dans la revue *Molecular Psychiatry*, apportent une première preuve des interactions étroites entre gènes et environnement dans les dysfonctionnements sociaux typiques des troubles autistiques.

L'équipe de Camilla Bellone, professeure au Département des neurosciences fondamentales de la Faculté de médecine de l'UNIGE et directrice du Pôle de recherche national Synapsy, avait déjà mis en évidence le rôle du système de la récompense dans le déficit d'interactions sociales chez des souris modèles de l'autisme. La motivation qui pousse les individus à interagir avec leurs semblables est en effet intimement liée au système de récompense, à travers l'activation des réseaux neuronaux qui le composent.

Mais quels sont les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'œuvre dans les réseaux neuronaux concernés, à l'origine des déficits d'interactions sociales? Pour comprendre ce processus et ainsi décrypter comment les symptômes apparaissent, les scientifiques ont étudié des souris dites hétérozygotes, c'est-à-dire porteuses d'une délétion d'une seule des deux copies du gène SHANK3, mais ne présentant pas de troubles du comportement social. Avec 1 à 2 % de tous les cas d'autisme, il s'agit en effet l'une des causes monogéniques les plus fréquentes de la maladie.

«Les êtres humains ne présentent la mutation que sur une seule des deux copies de SHANK3, un gène essentiel au fonctionnement des synapses et à la communication entre les neurones», souligne Camilla Bellone. «Or, dans les modèles animaux de la maladie, la mutation d'une seule copie de SHANK3 n'affecte que légèrement le comportement des souris, ce qui explique pourquoi les phénotypes comportementaux observés ne sont pas homogènes.»



© Camilla Bellone - UNIGE

Neurone «à épine moyenne» (Medium Spiny Neuron) situé dans le noyau accumbens, l'un des réseaux du système de la récompense.

Illustrations haute définition

contact

Camilla Bellone

Professeure associée
Département des neurosciences
fondamentales

Directrice, Pôle de recherche
national Synapsy
Faculté de médecine UNIGE

+41 22 379 54 33
camilla.bellone@unige.ch

DOI: [10.1038/s41380-021-01427-0](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01427-0)

UNIVERSITÉ DE GENÈVE Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. +41 22 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

L'hyperexcitabilité neuronale en cause

Les chercheurs/euses ont tout d'abord inhibé l'expression de SHANK3 dans les réseaux neuronaux du système de la récompense afin d'identifier quels étaient les autres gènes dont l'expression était modifiée. Plusieurs gènes liés au système inflammatoire étaient concernés, et notamment l'un d'entre eux, Trpv4, impliqué également dans le fonctionnement des canaux de communication entre les neurones.

«En induisant une inflammation massive, nous avons observé une surexpression de Trpv4, qui a alors entraîné une hyperexcitabilité neuronale en même temps que l'apparition de comportements d'évitement social que nos souris ne présentaient pas jusqu'ici», souligne Camilla Bellone. Or, en inhibant Trpv4, les scientifiques ont pu restaurer un comportement social normal.

«Cela apporte la preuve que les troubles autistiques sont bien le résultat d'une interaction entre une susceptibilité génétique et un déclencheur externe — ici, une inflammation massive. L'hyperexcitabilité neuronale perturbe les canaux de communication altérant par conséquent les circuits cérébraux régissant les comportements sociaux.» Cela expliquerait aussi pourquoi une même prédisposition génétique peut entraîner, selon les facteurs environnementaux rencontrés et le type d'inflammation qu'ils déclenchent, une diversité de symptômes à la sévérité également variable.

Des dommages irréversibles pendant le développement?

Dans cette étude, l'inflammation était induite chez des animaux adultes. Or, le déficit de comportement social qui en a découlé était non seulement réversible, mais disparaissait naturellement au bout de quelques jours. «Nous devons maintenant reproduire nos recherches lors des phases critiques du neurodéveloppement — pendant la gestation et immédiatement après la naissance — afin d'observer l'impact de l'hyperexcitabilité sur les réseaux neuronaux en formation. Cela pourrait en effet endommager de manière irréversible la construction des réseaux neuronaux», indique Camilla Bellone.

Cette étude constitue la preuve de principe d'une causalité directe entre l'inflammation et l'apparition de symptômes comportementaux en présence d'une vulnérabilité génétique, et souligne l'importance des facteurs environnementaux, largement sous-estimés jusqu'ici. Elle met en outre en lumière le fait que la compréhension des mécanismes à l'origine des troubles autistiques doit encore être affinée pour pouvoir intervenir efficacement. En effet, selon les interactions gène – environnement et les mécanismes inflammatoires propres à chaque patient-e, il serait envisageable d'identifier un traitement qui correspondrait exactement à la modification cellulaire et moléculaire à l'œuvre dans les circuits cérébraux.