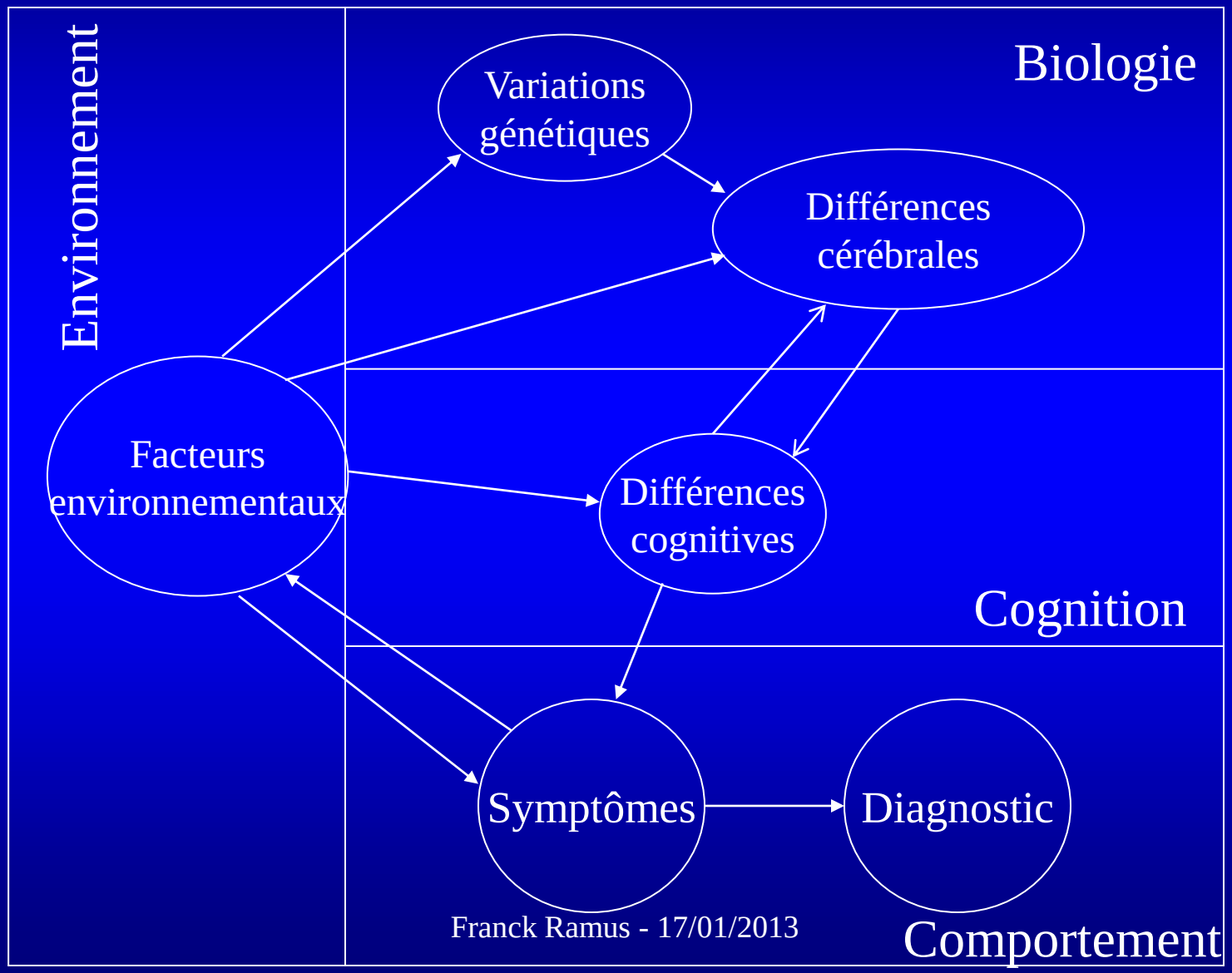
Le point sur les connaissances et les directions de recherche sur l'autisme

Franck Ramus

Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique, ENS/EHESS/CNRS, Paris

Comment explorer les causes de l'autisme?



Biologie

Cognition

Environnement

Activités et intérêts stéréotypés et répétitifs

Troubles des interactions sociales

Troubles de la communication

Franck Ramus - 17/01/2013

Comportement

Biologie

Cognition

Environnement

Intérêts restreints, attention au détail

Activités stéréotypées et répétitives

Troubles de la communication

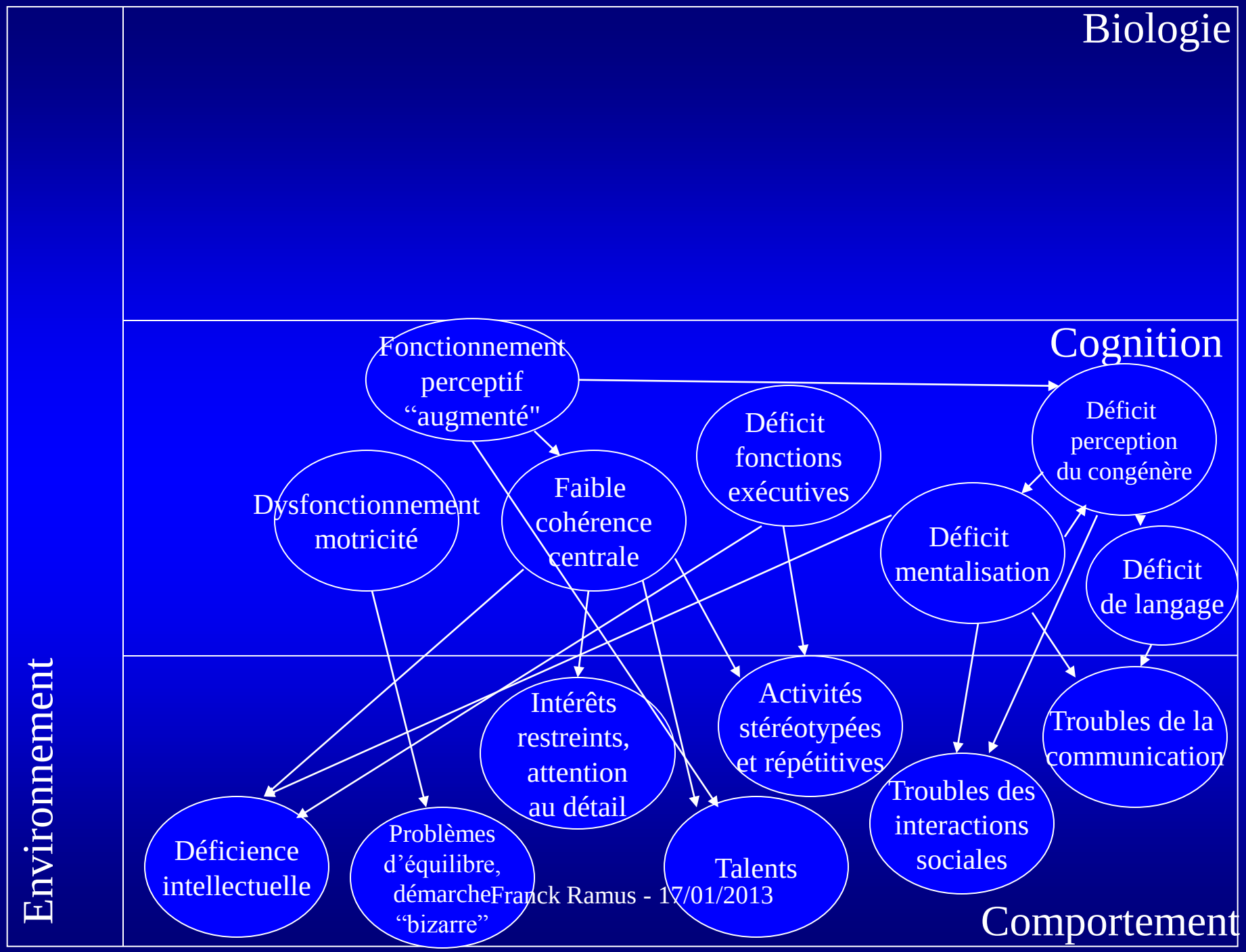
Troubles des interactions sociales

Déficience intellectuelle

Problèmes d'équilibre, démarche "bizarre"

Talents

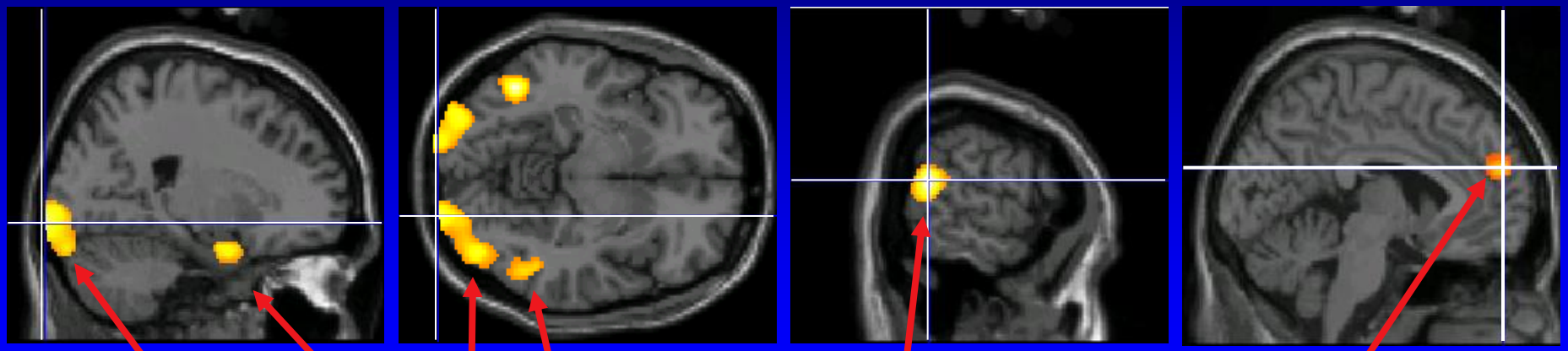
Comportement


Biologie
Cognition
Comportement
Environnement
Fonctionnement perceptif "augmenté"
Déficit perception du congénère
Déficit fonctions exécutives
Dysfonctionnement motricité
Faible cohérence centrale
Déficit mentalisation
Déficit de langage
Intérêts restreints, attention au détail
Activités stéréotypées et répétitives
Troubles de la communication
Troubles des interactions sociales
Déficience intellectuelle
Problèmes d'équilibre, démarche "bizarre"
Talents

ETUDES D’IMAGERIE CÉRÉBRALE FONCTIONNELLE

Franck Ramus - 17/01/2013

Brain activity associated with mentalising



V3

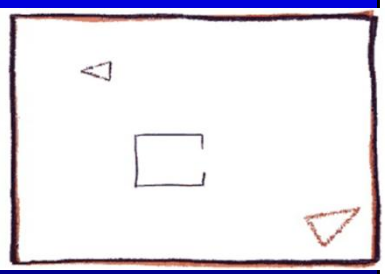
TP/ amygdala

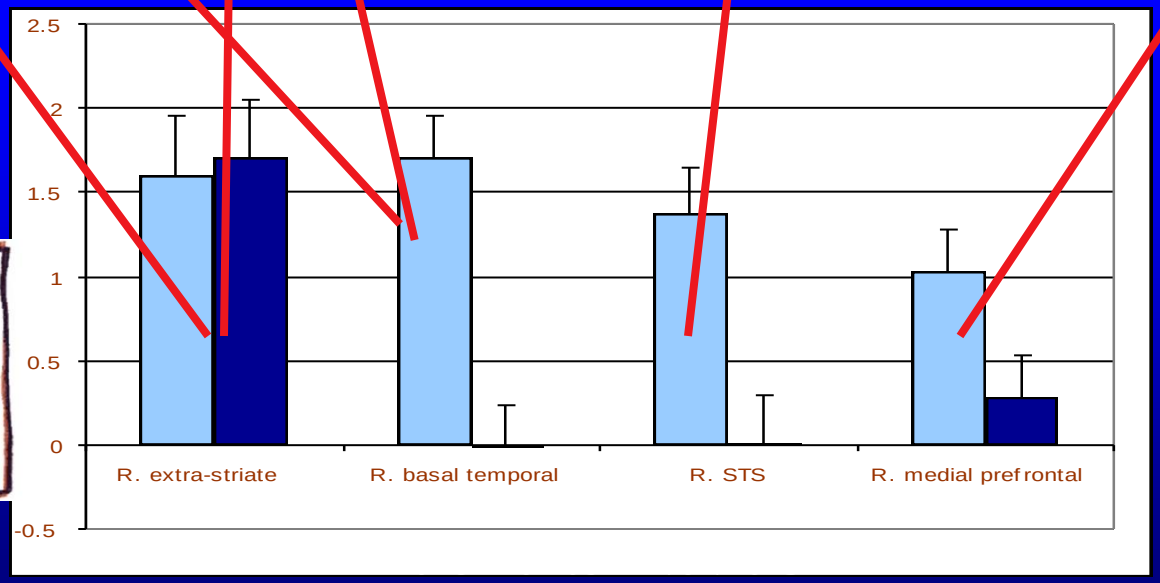
LO

Inferior temporal

STS

medial prefrontal





10 autistic

10 control

Castelli et al 2002 *Brain*

ETUDES D’IMAGERIE CÉRÉBRALE ANATOMIQUE

Franck Ramus - 17/01/2013

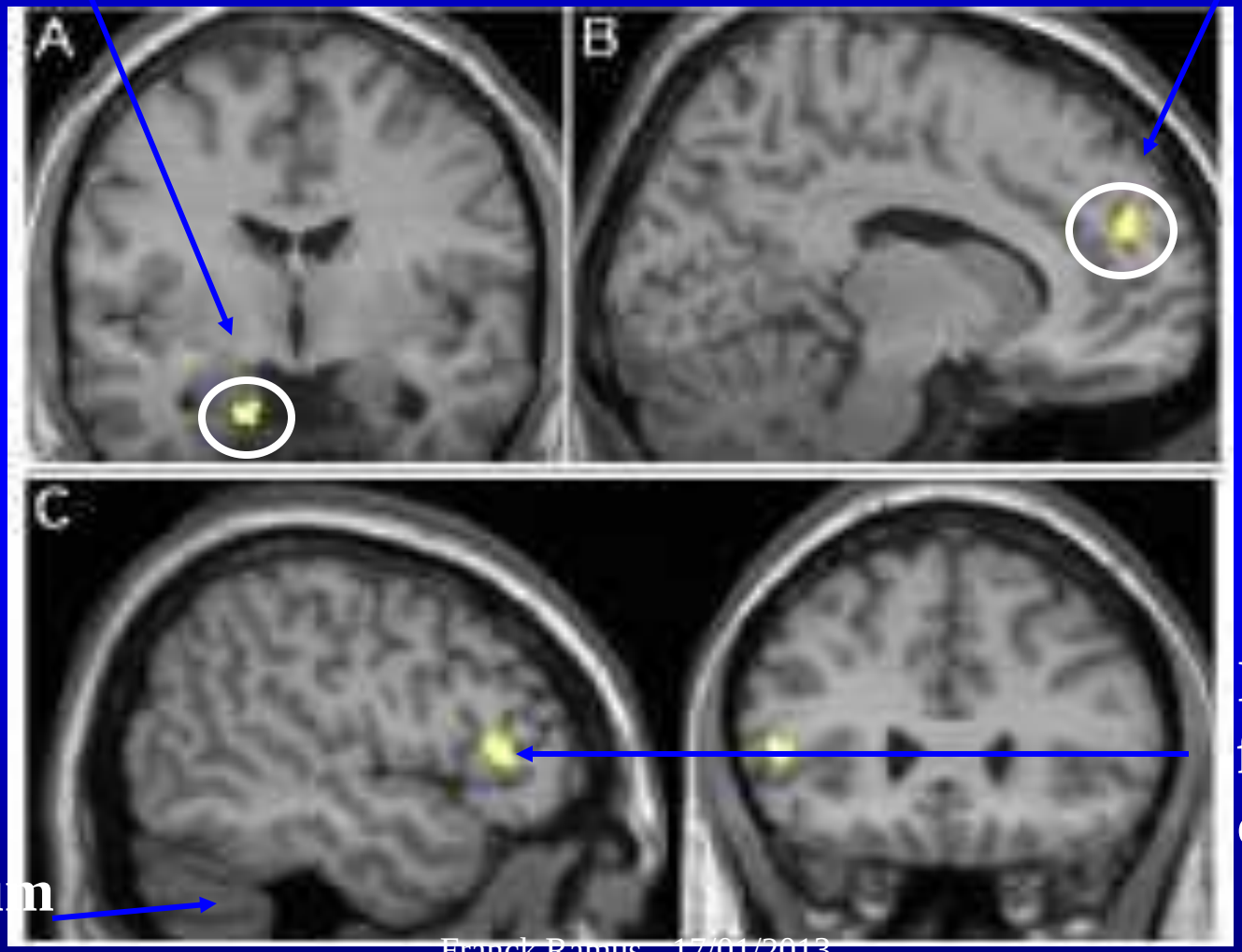
Abnormal proportion of grey/white matter

Periamygdaloid region

Medial prefrontal cortex

More

Less



Inferior frontal cortex

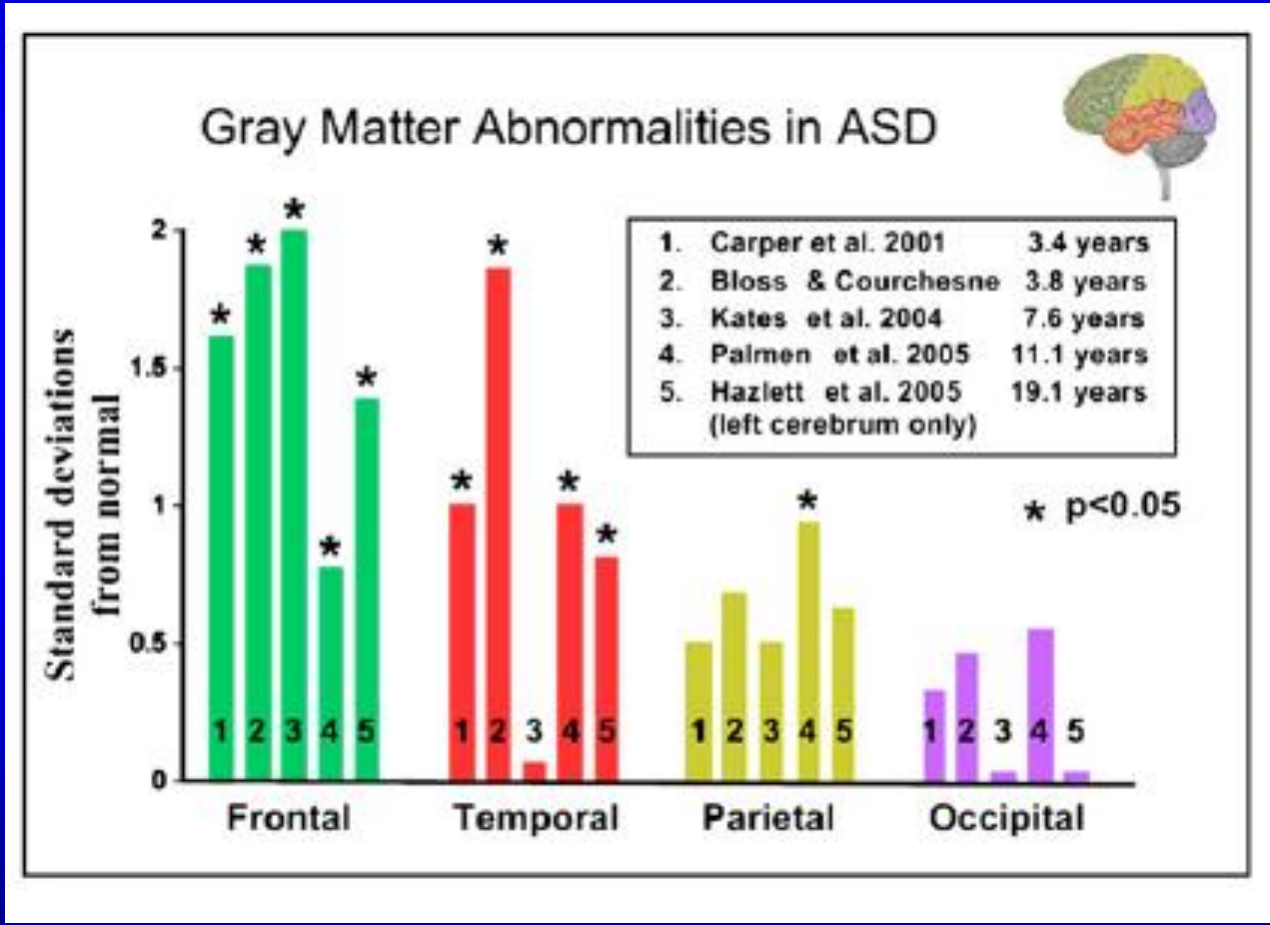
Cerebellum

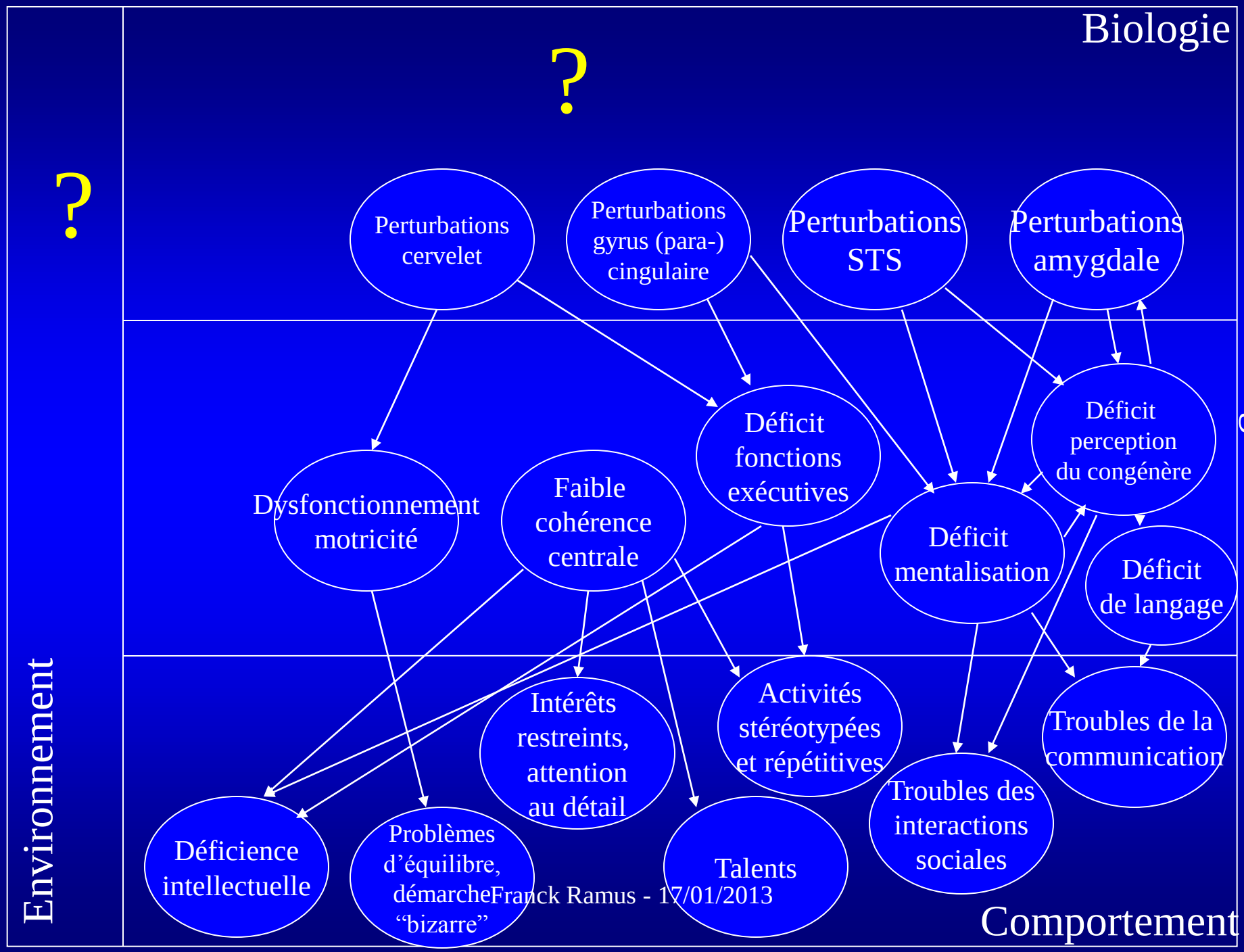
More

Less

VBM analysis of MRI scans (Abell et al.,1999, *Neuroreport*)

Summary of Observed Gray Matter Abnormalities (Standard Deviations from Normal) from Studies of Children and Adolescents with ASD (Courchesne et al. 2007)




Biologie
?
?
Perturbations cervelet
Perturbations gyrus (para-) cingulaire
Perturbations STS
Perturbations amygdale
Déficit fonctions exécutives
Déficit perception du congénère
Cognition
Dysfonctionnement motricité
Faible cohérence centrale
Déficit mentalisation
Déficit de langage
Environnement
Intérêts restreints, attention au détail
Activités stéréotypées et répétitives
Troubles de la communication
Troubles des interactions sociales
Déficience intellectuelle
Problèmes d'équilibre, démarche "bizarre"
Talents
Comportement

Les différences cérébrales observées à l'IRM peuvent être les effets d'une expérience et d'apprentissages différents aussi bien que des causes. Pour en savoir plus, il faut remonter aux origines du développement cérébral.

ORIGINE PRÉNATALE DES DIFFÉRENCES CÉRÉBRALES

Etudes neuropathologiques post-mortem

(Bailey et al. 1998 *Brain;*
Kemper & Bauman 2002 *Mol. Psychiatry*)

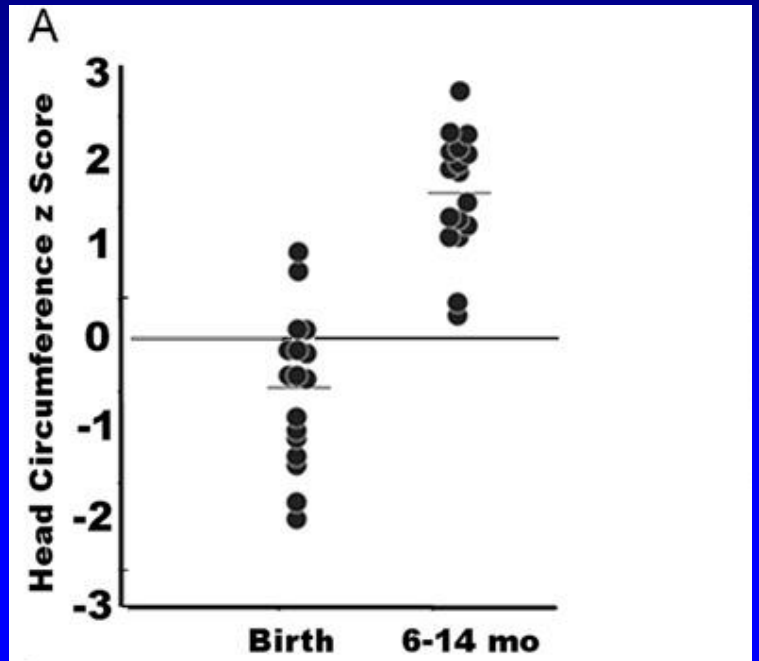
- Différences de nombres, de proportions et de tailles de neurones dans:
  - Système limbique (amygdale, hippocampe…)
  - Cortex préfrontal
  - Cervelet (cellules de Purkinje)
  - Tronc cérébral
- Perturbations de la migration neuronale:
  - Dysgénèse du cortex
  - Ectopies, gliose…
- Croissance cérébrale postnatale inhabituelle, certains cas de macrocéphalie.
- …

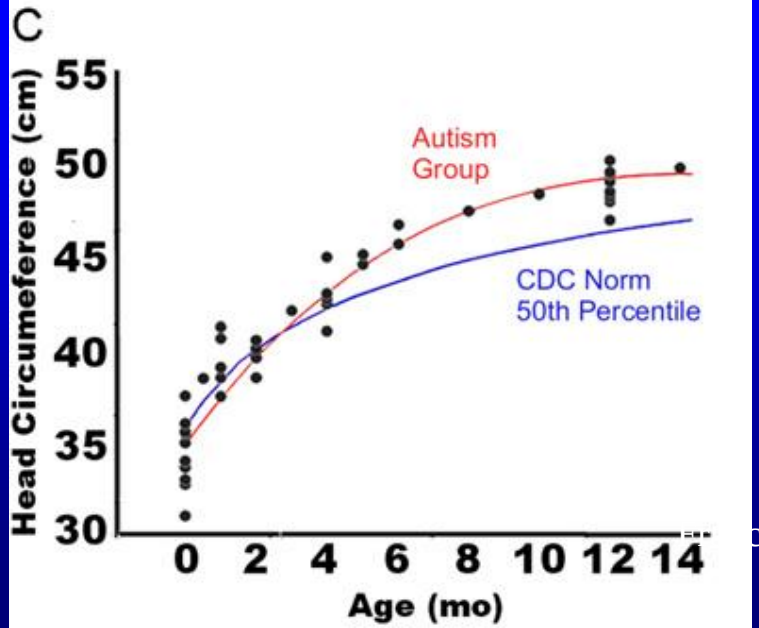
Etudes neuropathologiques post-mortem

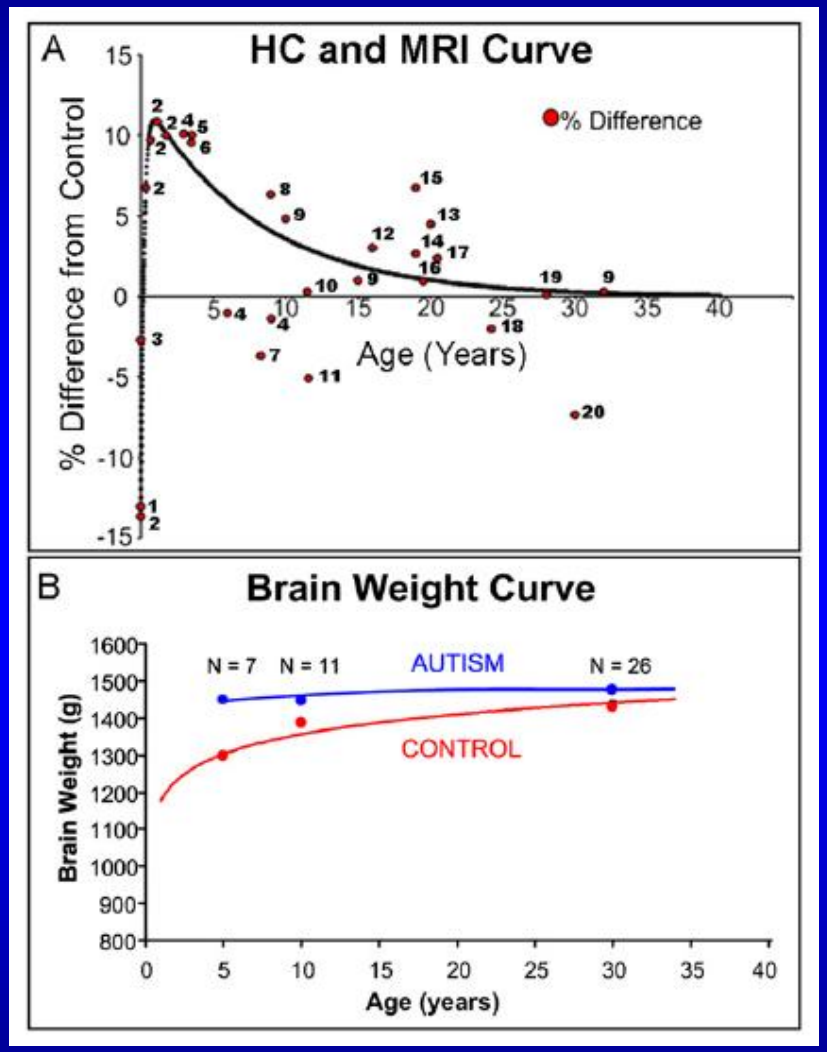
(Bailey et al. 1998 *Brain;*
Kemper & Bauman 2002 *Mol. Psychiatry*)

- Certaines de ces différences apparaissent tardivement au cours du développement.
- D'autres apparaissent très précocement:
  - Cellules de Purkinje (28 semaines de gestation)
  - Migration neuronale et structure du néocortex (12-24 semaines)
- « Taken together these observations provide evidence for an evolving pathological process in the autistic brain that extends from the fetal period of brain development to adulthood. » (Kemper & Bauman 2002)

Bigger brains



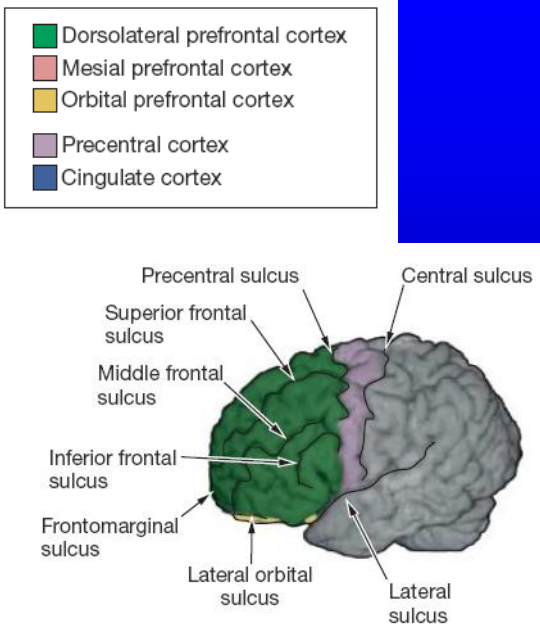


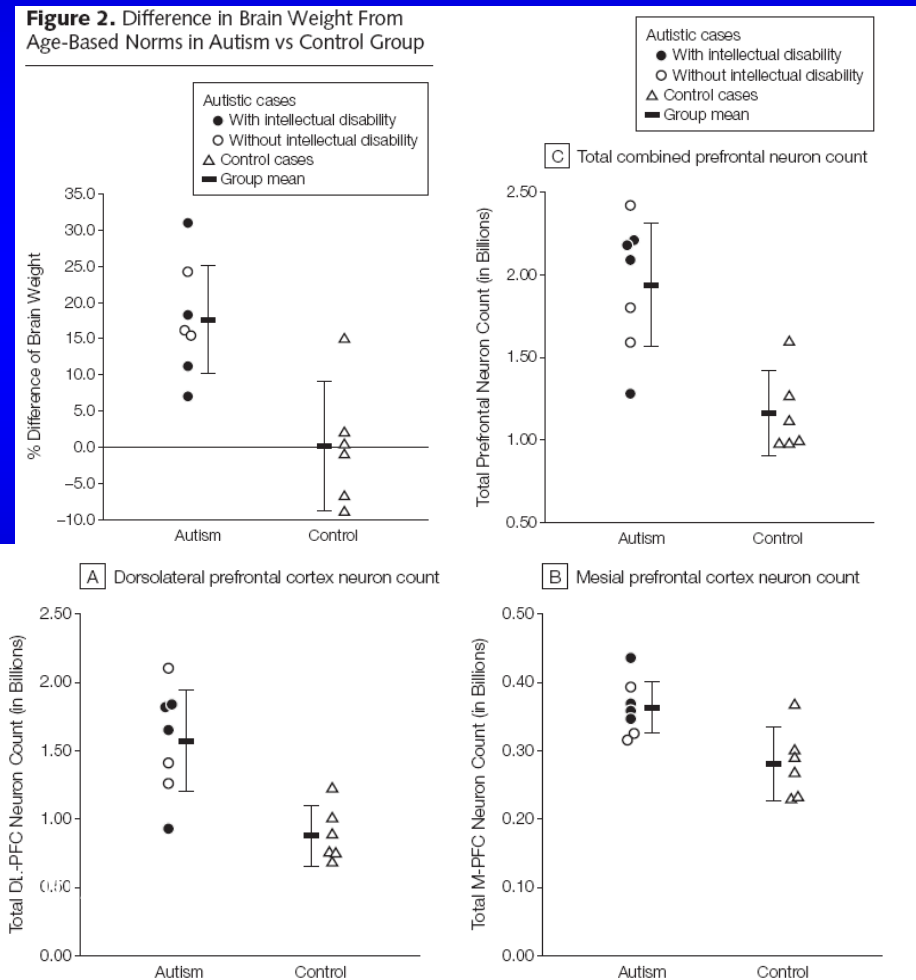


Courchesne et al. 2007 *Neuron*

Neuron Number and Size in Prefrontal Cortex of Children With Autism Courchesne et al. (2011) *JAMA*

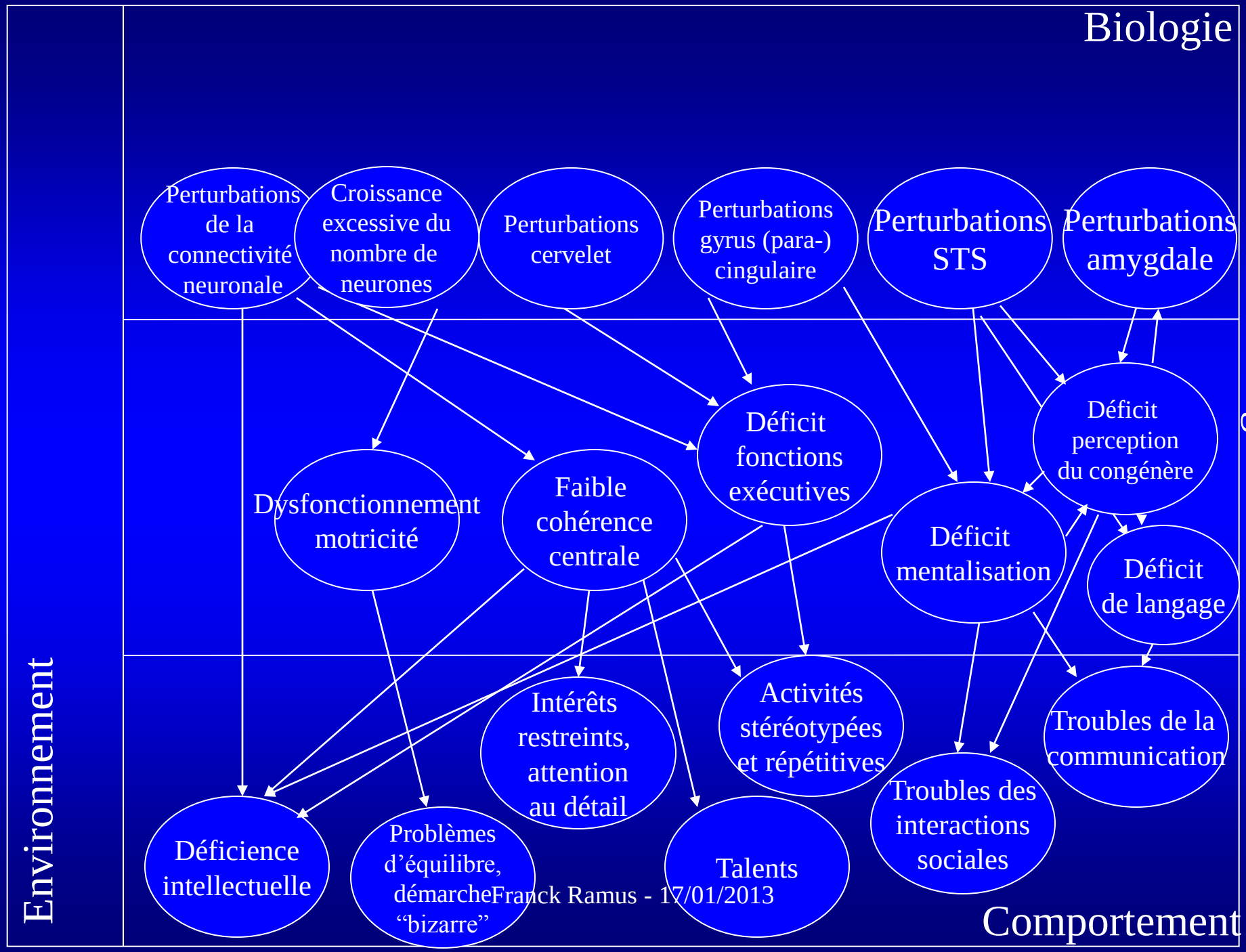
- Etude post-mortem de 7 enfants TSA (âge: 2-16 ans) et 7 enfants témoins appariés





Conclusion

- Les études post-mortem, le suivi du périmètre crânien et les études d'imagerie cérébrale chez le bébé mettent en évidence des différences cérébrales très précoces:
  - Dès 0-6 mois pour la trajectoire anormale de la croissance du cerveau.
  - Dès la naissance pour le nombre de neurones.
  - Dès le milieu de la gestation pour certains phénomènes neuropathologiques.


Biologie
Perturbations de la connectivité neuronale
Croissance excessive du nombre de neurones
Perturbations cervelet
Perturbations gyrus (para-) cingulaire
Perturbations STS
Perturbations amygdale
Déficit fonctions exécutives
Déficit perception du congénère
Dysfonctionnement motricité
Faible cohérence centrale
Déficit mentalisation
Déficit de langage
Cognition
Environnement
Intérêts restreints, attention au détail
Activités stéréotypées et répétitives
Troubles de la communication
Troubles des interactions sociales
Déficience intellectuelle
Problèmes d'équilibre, démarche "bizarre"
Talents
Comportement

ORIGINES GÉNÉTIQUES DES DIFFÉRENCES CÉRÉBRALES

Franck Ramus - 17/01/2013

Pourquoi suspecter des influences génétiques?

- Augmentation du risque chez les frères/soeurs: x 10
- Augmentation du risque chez les jumeaux dizygotes: x 100
- Augmentation du risque chez les jumeaux monozygotes: x 150
- Concordance des TSA chez les jumeaux monozygotes: 87%
- Estimation de l'héritabilité: 70% (Lundström et al. 2012, *Arch. Gen. Psychiatry*, basée sur 11535 jumeaux)

Génétique moléculaire de l'autisme

Persico & Bourgeron 2006 TINS

Table 1. Genes involved in ASD[a,b]

Genes	Chr	Function	Evidence	Disorder	Observation	Refs
Chromatin remodeling and gene regulation						
MECP2	Xq28	Methyl-binding protein	M	MR, Rett, ASD	Girls with autistic features, one male with ASD	[14]
FMRP	Xq28	RNA-binding protein	M	MR, FXS, ASD	20–40% of boys with FXS have ASD	[15,16,18]
EN2	7q36	Transcription factor	L, A	ASD		[21–23]
HOXA1	7p15	Transcription factor	A	ASD		[25–27]
WNT2	7q31	Transcription factor	L, A	ASD		[24]
Actin cytoskeleton dynamics						
TSC1/TSC2	9q34/16p13	Inactivation of GTPase	M	TCS	ASD in 43–86% of TS patients	[6]
NF1	17q11	Inactivation of GTPase	M	NF1	Learning disabilities in 30–45% of NF1 patients	[30]
cAMP-GEF	2q31	Activation of GTPase	L, A	ASD	Rare variants observed in ASD	[31]
Synaptic scaffolding proteins						
SHANK3	22q13	Dendrite induction	CR	MR, ASD	Binding partner of NLGN	[32]
Receptors and transporters						
GRIN2A	16p13	NMDA receptor subunit	L, A	ASD	Highly significant association	[46]
GRIK2	6q16–21	Kainate receptor subunit	L, A	ASD	Two independent studies	[47]
GABAR	15q12	GABA receptor subunit	CR	ASD	Duplication of 15q is the major CR in ASD	[45]
SLC6A4	17p11	Serotonin transporter	L, A, M	ASD	Evidence for allelic heterogeneity in ASD	[41]
SLC25A13	2q31	Aspartate–glutamate carrier	L, A	ASD	Two positive and one negative association	[48]
OXTR	3p25–26	Oxytocin receptor	L, A	ASD		[49]
AVPR1	12q14	Vasopressin receptor	L, A	ASD		[50]
Second-messenger systems						
PRKCB1	16p11.2	Protein kinase	L, A	ASD		[52]
CACNA1C	12p13.3	Ca^{2+} channel	M	TS, ASD	Multiorgan dysfunction	[55]
NBEA	13q13	PKA anchor protein	L, CR	ASD		[51]
Cell adhesion molecules						
NLGN4	Xp22.3	Synapse formation	L, CR, M	MR, ASD	Typical autism, Asp	[61–65]
NLGN3	Xq13.1	Synapse formation	L, M	MR, ASD	Typical autism, Asp	[61–65]
NrCAM	7q31	Neuronal migration	L, A	ASD		[70]
Secreted proteins						
RELN	7q22	Neuronal migration	L, A	ASD		[77]
LAMB1	7q31	Cell migration	L, A	ASD		[70]

[a]Genes carrying causal mutations are indicated in bold; the remaining genes are strong candidates found within a linkage region and/or associated with ASD, but no mutation or other disease-causing alteration has yet been reported.

[b]Abbreviations: A, association; ASD, autism spectrum disorder; Asp, Asperger syndrome; Chr, chromosome; CR, chromosomal rearrangement; FXS, fragile X syndrome; L, linkage; M, mutation; MR, mental retardation; NF1, neurofibromatosis type 1; TCS, tuberous sclerosis; TS, Timothy syndrome.

Screening des NLGN3 et NLGN4 dans 158 familles avec autisme

Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., et al. (2003). *Nat Genet*, *34*(1), 27-29.

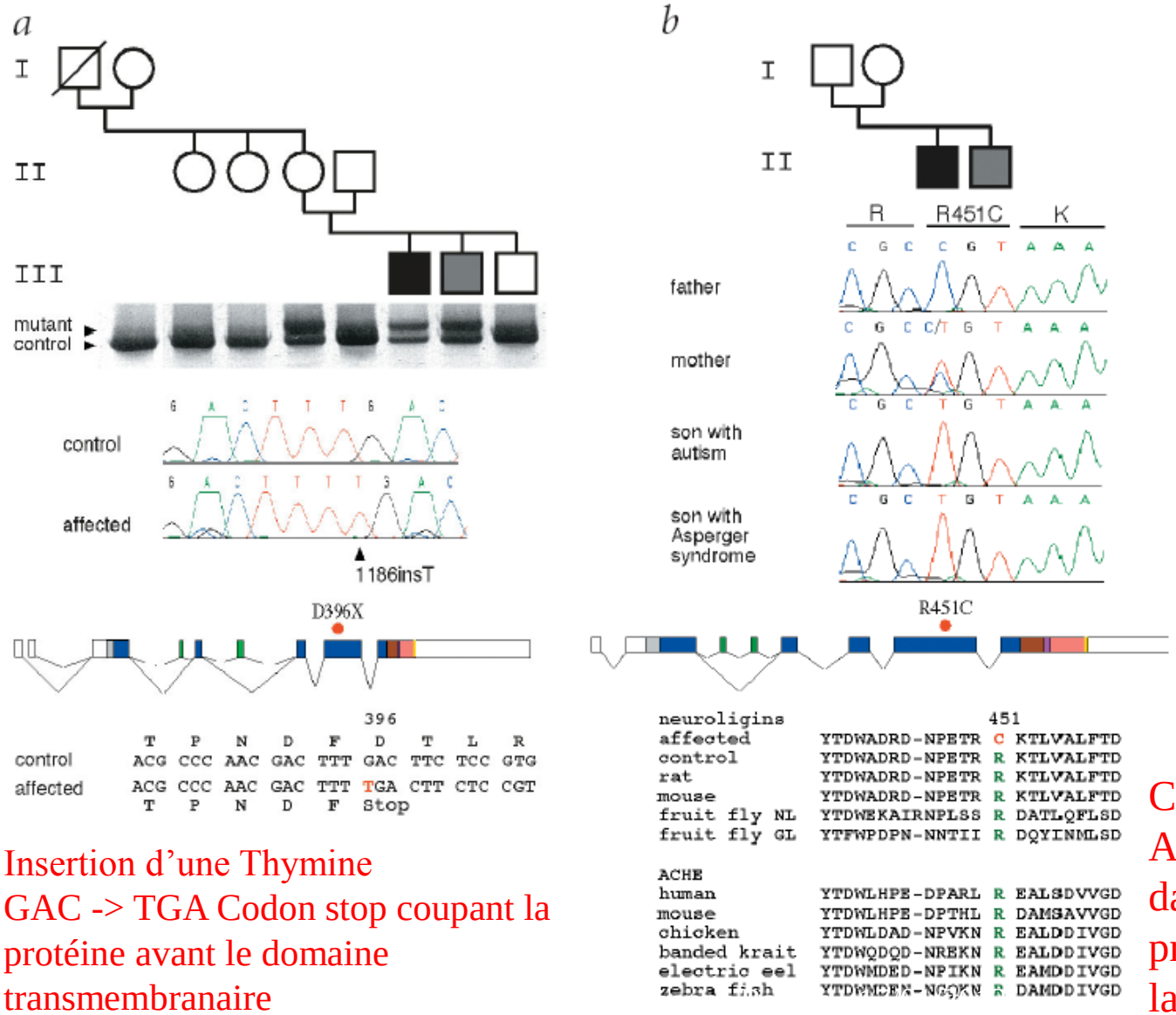
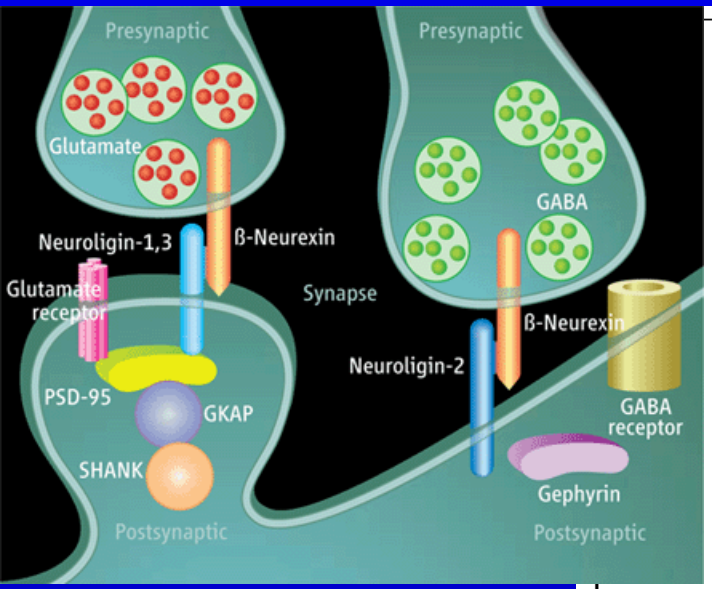


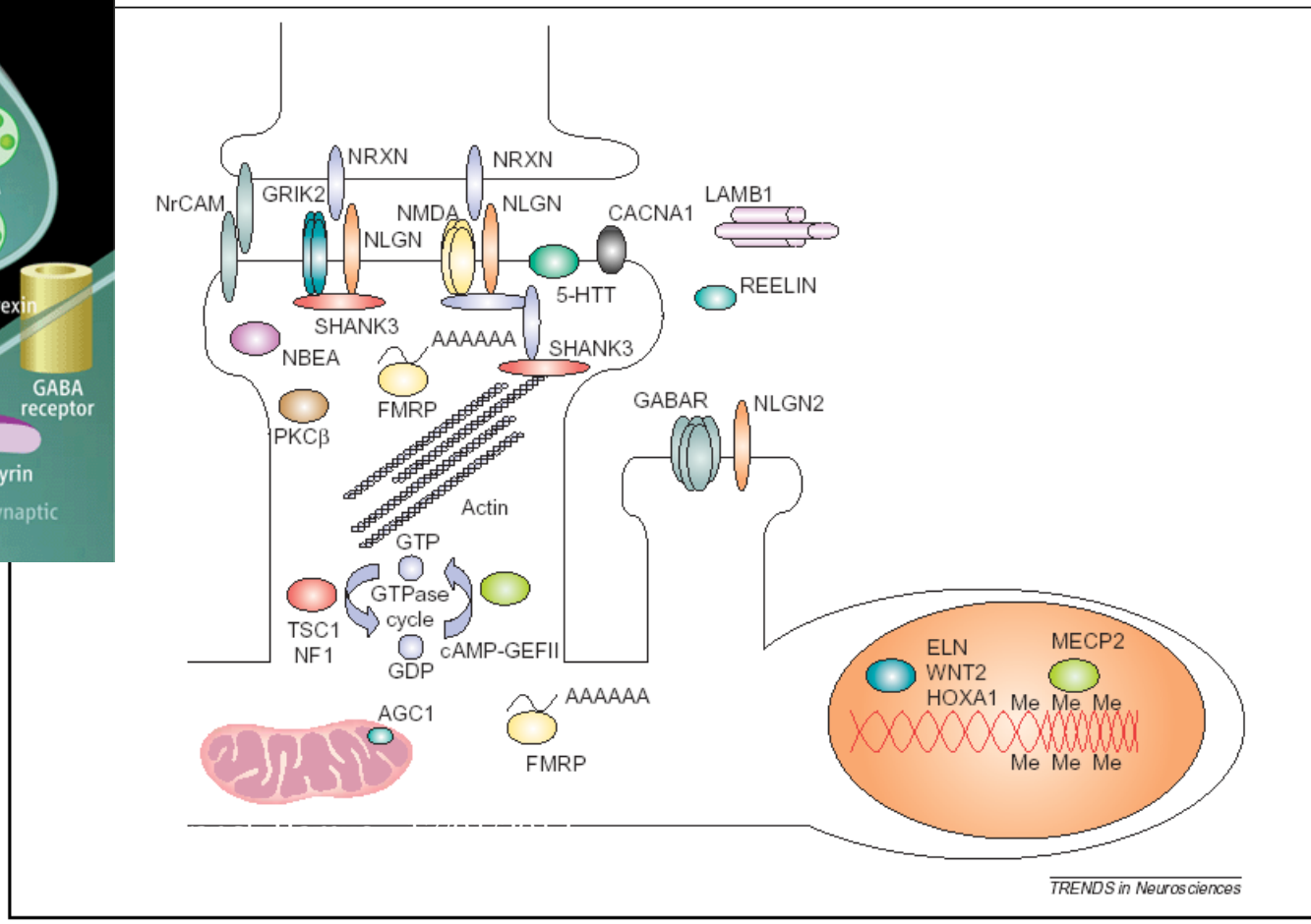
Fig. 2 Screening for mutations in *NLGN3* and *NLGN4* in autistic individuals. ***a***, Identification of the frameshift *NLGN4* mutation in two individuals with autism and Asperger syndrome. Pedigree structure and the abnormal single-strand conformation polymorphism are shown. Using *NLGN4*-specific primers, sequence of the PCR product identified a 1-bp insertion (1186insT) in the mother and her two affected sons, which was absent in the father and the unaffected son. This insertion occurs in exon 5 of *NLGN4* and causes a frameshift that leads to the premature termination of NLGN4, which thus lacks 421 amino acids (51% of the protein), including the transmembrane domain. ***b***, Identification of the mutation in *NLGN3*. The family includes a son with autism and his younger brother with Asperger syndrome. The R451C mutation is localized in the esterase domain of the protein and modifies a highly conserved arginine residue present in neuroligins and acetylcholine esterase (ACHE). Affected individuals are indicated by filled symbols (black for autism and gray for Asperger syndrome). Squares represent males, circles represent females and a line

Insertion d'une Thymine
GAC -> TGA Codon stop coupant la protéine avant le domaine transmembranaire

Cytosine->Thymine
Arginine -> cysteine
dans un domaine de la protéine important pour la liaison avec les partenaires pré-synaptiques

Persico, A. M., & Bourgeron, T. (2006). Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends in Neurosciences*, *29*(7), 349-358.

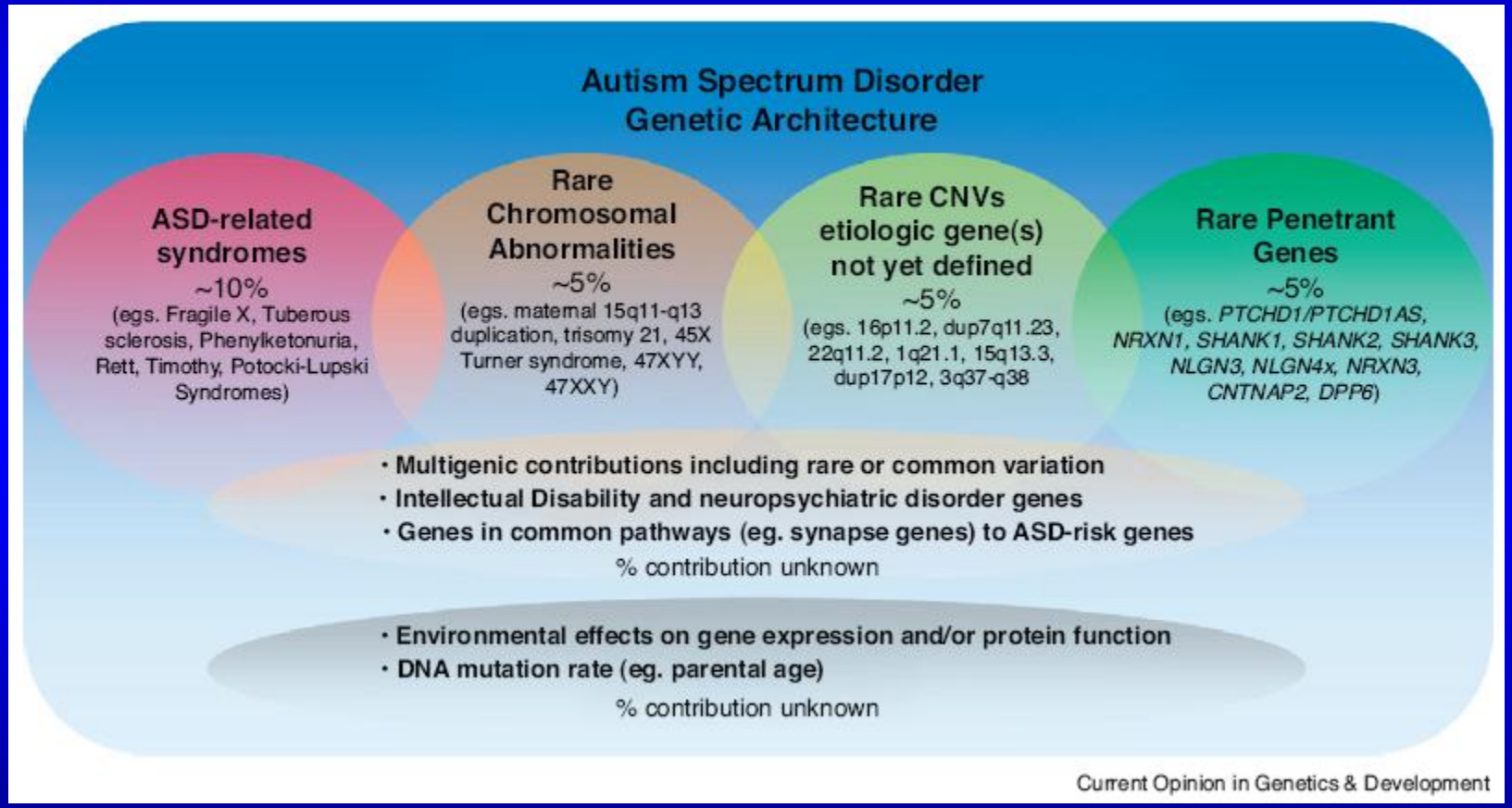




De nombreux gènes impliqués dans la synaptogénèse et le fonctionnement synaptique sont associés à l'autisme.

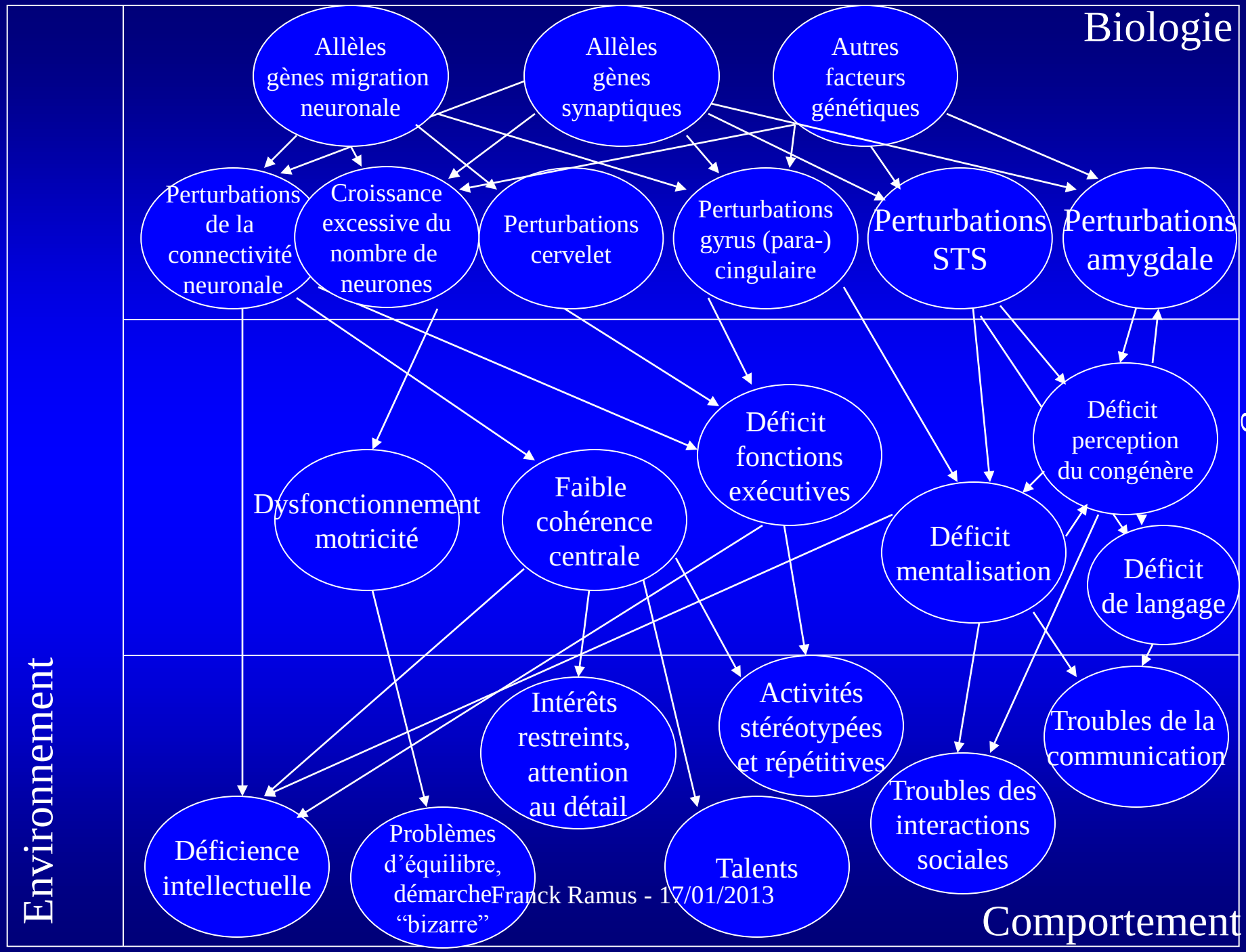
Différents types de contributions génétiques

(Devlin & Scherer, 2012)



La proportion de cas expliqués par des mutations rares est constamment réévaluée à la hausse.

Actuellement: au moins 25%.


Biologie
Allèles gènes migration neuronale
Allèles gènes synaptiques
Autres facteurs génétiques
Perturbations de la connectivité neuronale
Croissance excessive du nombre de neurones
Perturbations cervelet
Perturbations gyrus (para-) cingulaire
Perturbations STS
Perturbations amygdale
Cognition
Déficit fonctions exécutives
Déficit perception du congénère
Dysfonctionnement motricité
Faible cohérence centrale
Déficit mentalisation
Déficit de langage
Environnement
Intérêts restreints, attention au détail
Activités stéréotypées et répétitives
Troubles de la communication
Troubles des interactions sociales
Déficience intellectuelle
Problèmes d'équilibre, démarche "bizarre"
Talents
Comportement

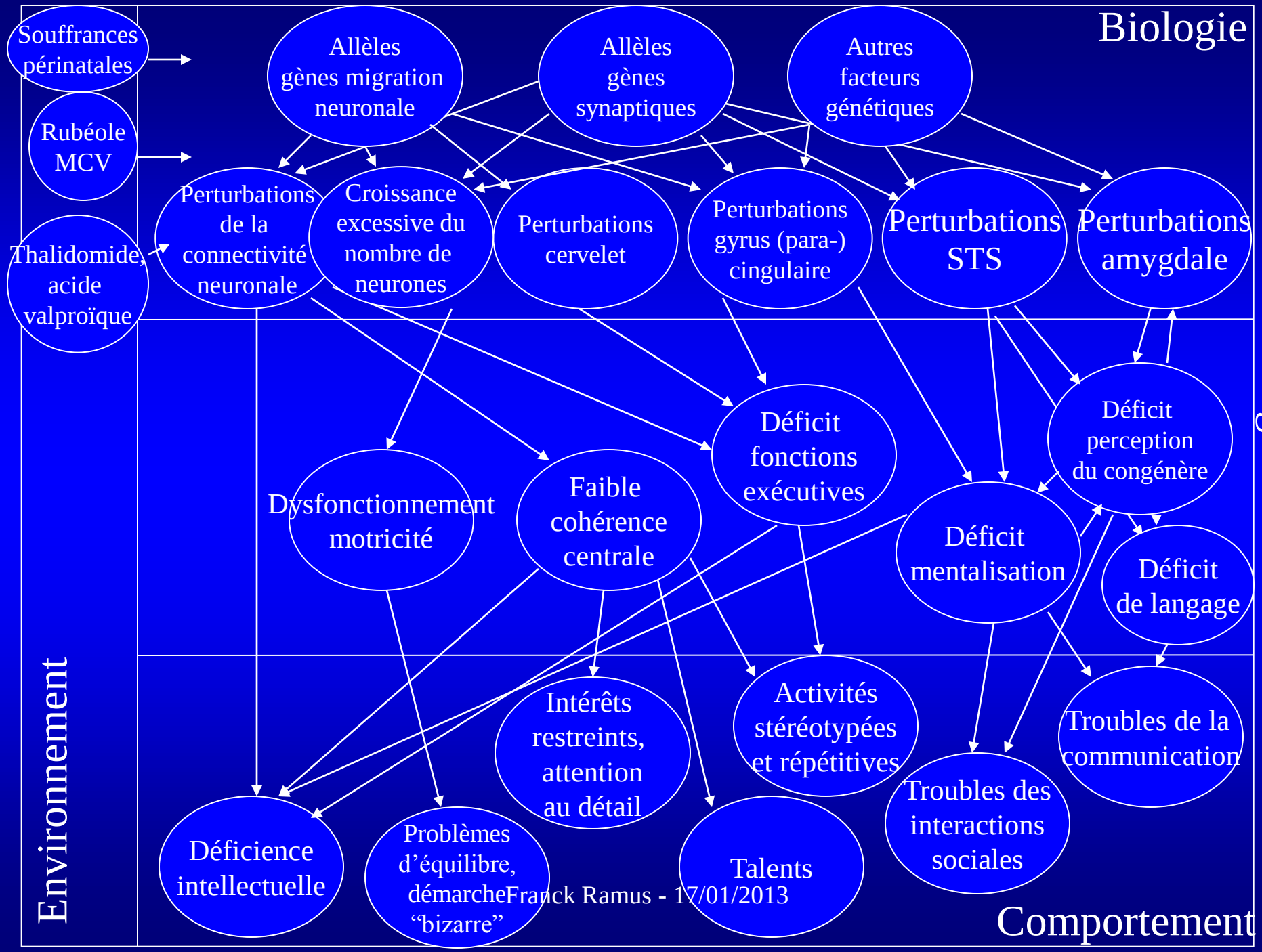
La prédominance statistique de facteurs génétiques n’exclut en rien l’influence de facteurs environnementaux.

ORIGINES ENVIRONNEMENTALES DES DIFFÉRENCES CÉRÉBRALES

Franck Ramus - 17/01/2013

Facteurs non génétiques

- Prouvés:
  - Agents viraux: rubéole, cytomégalovirus…
  - Agents toxiques: thalidomide, acide valproïque…
  - Facteurs périnataux: prématurité, souffrance…
- Possibles:
  - Traitement prénatal aux antidépresseurs (SSRI)
  - organophosphates (pesticides); interaction GxE.
- Non prouvés ou réfutés:
  - Mercure, thimerosal (vaccin ROR).
  - Attitude des parents
  - Dépression maternelle


Biologie
Souffrances périnatales
Rubéole MCV
Thalidomide, acide valproïque
Allèles gènes migration neuronale
Allèles gènes synaptiques
Autres facteurs génétiques
Perturbations de la connectivité neuronale
Croissance excessive du nombre de neurones
Perturbations cervelet
Perturbations gyrus (para-) cingulaire
Perturbations STS
Perturbations amygdale
Cognition
Déficit fonctions exécutives
Déficit perception du congénère
Dysfonctionnement motricité
Faible cohérence centrale
Déficit mentalisation
Déficit de langage
Environnement
Intérêts restreints, attention au détail
Activités stéréotypées et répétitives
Troubles de la communication
Troubles des interactions sociales
Déficience intellectuelle
Problèmes d'équilibre, démarche "bizarre"
Talents
Comportement

L'hétérogénéité des troubles du spectre autistique

- La plupart des études ci-dessus donnent des résultats moyens.
- Mais de plus en plus donnent des données individuelles permettant de mesurer la prévalence de ces résultats au sein des TSA.
- Chaque individu est unique:
  - Possède une combinaison unique de facteurs génétiques et environnementaux.
  - Possède un ensemble spécifique de différences cérébrales.
  - Possède un profil cognitif spécifique.

Avec de grandes tendances générales

Y A-T-IL UNE DIFFÉRENCE QUALITATIVE ENTRE AUTISME TYPIQUE ET TSA?

Franck Ramus - 17/01/2013

Aux niveaux cognitif et cérébral

- Les TSA présentent les mêmes caractéristiques que les autistes typiques, éventuellement dans une forme atténuée.
- Aucune donnée pouvant suggérer que les TED-NOS forment une entité distincte.

Etude de Schultz et al. (2000)

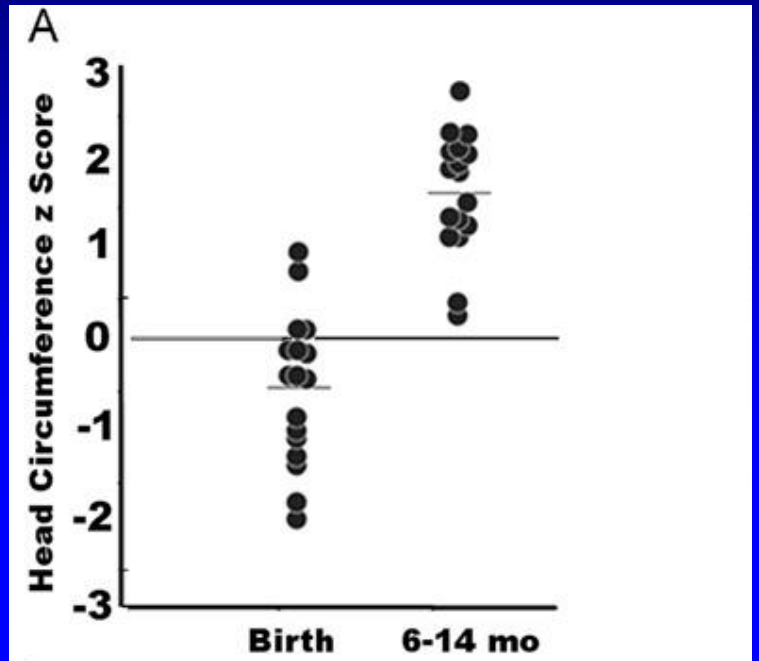
Table 1. Scores for the ADI-R and the Vineland Adaptive Behavior Scale

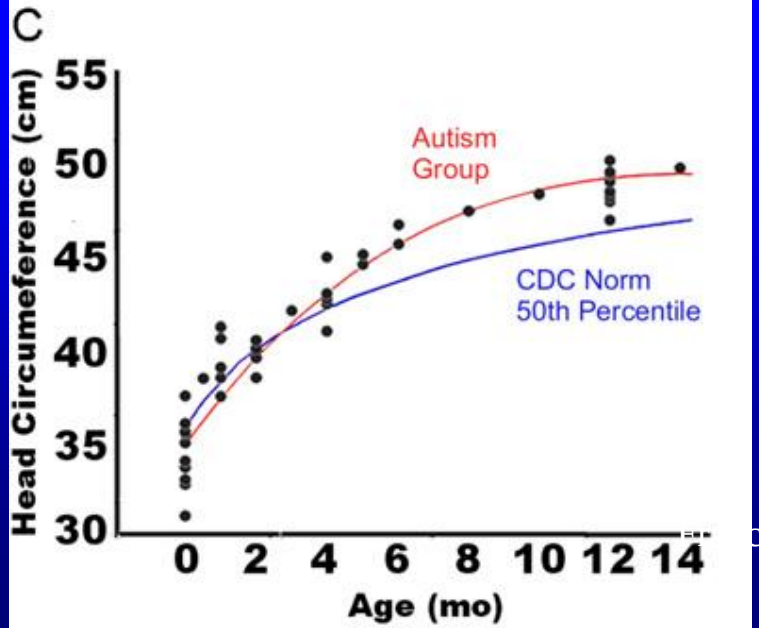
	Autism Spectrum Groups, Mean (SD) [Range]		
	Combined Group (n=14)	Autism Subgroup (n=8)	Asperger Syndrome Subgroup (n=6)
ADI-R Social Domain (cutoff for diagnosis of autism, 10)	17.7 (4.7) [11-25]	19.0 (4.0) [11-22]	15.6 (5.6) [11-25]
ADI-R Communication Domain (cutoff for autism, 8)	12.9 (4.4) [6-21]	13.9 (3.8) [10-21]	11.4 (5.3) [6-17]
ADI-R Stereotypy Domain (cutoff for autism, 3)	6.7 (2.6) [3-11]	7.3 (2.6) [3-11]	5.8 (2.6) [3-10]
ADI-R Onset (cutoff for autism, 1)	1.8 (1.8) [0-5]	2.9 (1.4) [1-5]	0
Vineland Composite SS	62.9 (17.2) [25-100]	64.9 (9.0) [48-76]	60.3 (25.3) [25-100]
Vineland Communication SS	81.1 (20.5) [38-109]	82.0 (17.0) [55-104]	80.0 (26.1) [38-109]
Vineland Daily Living Skills SS	73.7 (12.1) [20-106]	79.6 (19.2) [54-106]	65.8 (32.6) [20-74]
Vineland Motor SS	100.1 (18.9) [52-113]	108.6 (5.7) [97-113]	85.3 (25.8) [52-108]
Vineland Social SS	48.8 (25.7) [27-119]	49.6 (3.9) [46-58]	47.7 (19.0) [27-119]

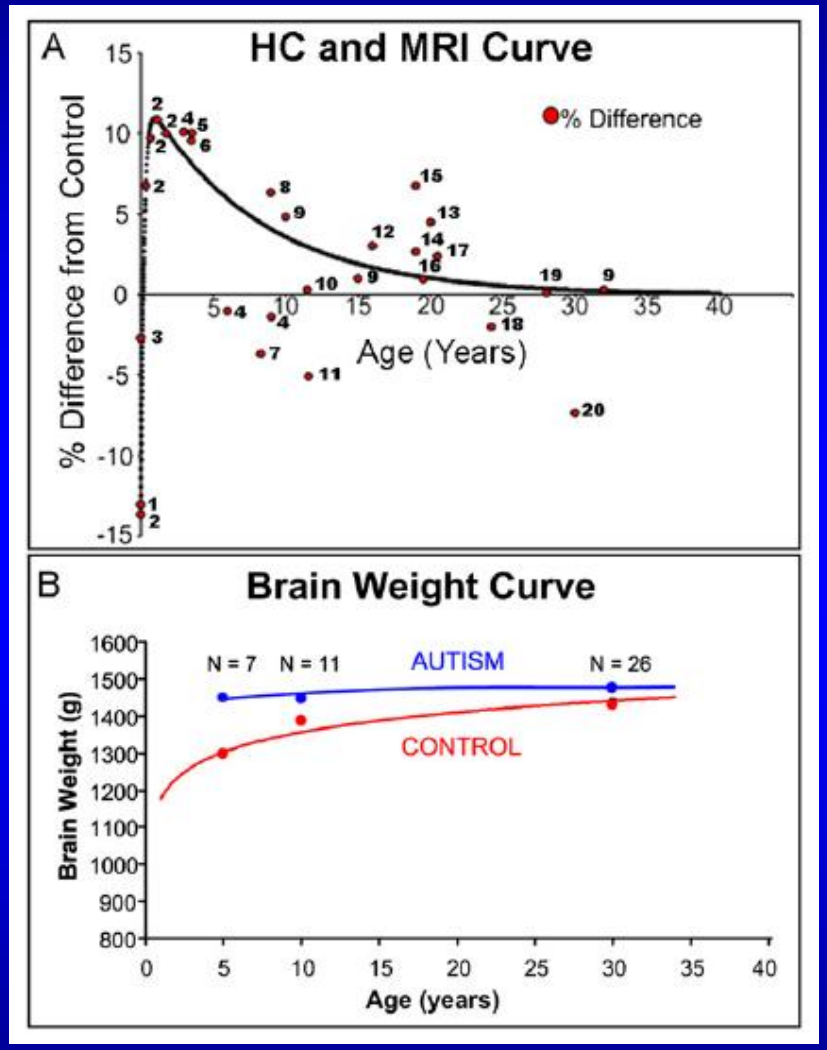
*ADI-R indicates Autism Diagnostic Interview–Revised; SS, standard score.

Initial analyses of fMRI data employed both subgroups, but because there were no significant subgroup differences on any fMRI measure (P>.50 for all comparisons) subjects were collapsed into 1 patient group for all subsequent analyses (hereafter referred to as the autism group).

Croissance cérébrale anormale pour tous les TSA







Courchesne et al. 2007 *Neuron*

Héritabilité

- Héritabilité pour l'autisme typique (prévalence 0.4%): 59%
- Héritabilité pour le TSA au sens large: 88%
- Conclusion: les facteurs génétiques sous-jacents expliquent mieux la transmission du TSA que de l'autisme typique.

Screening des NLGN3 et NLGN4 dans 158 familles avec autisme

Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., et al. (2003). *Nat Genet*, *34*(1), 27-29.

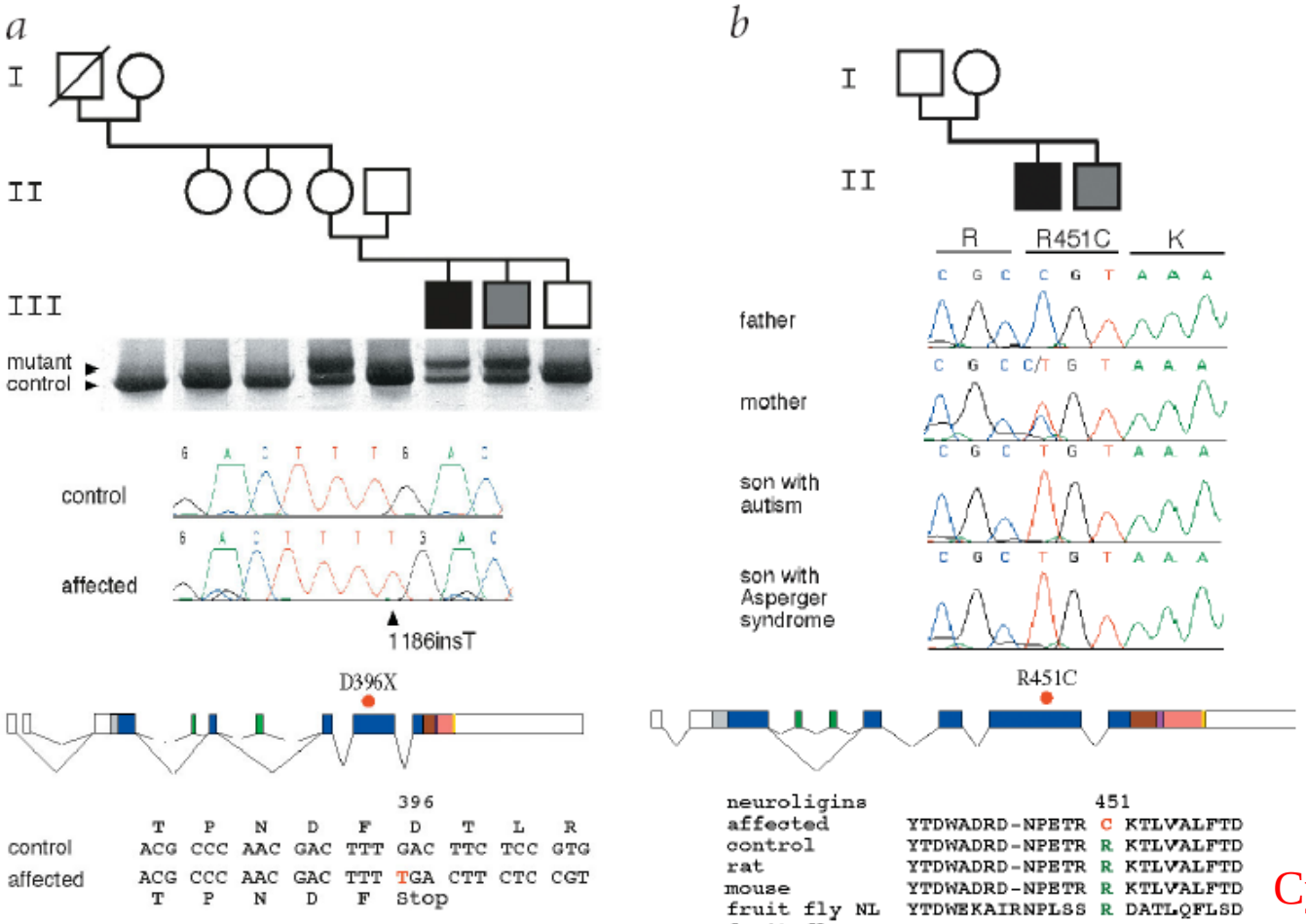


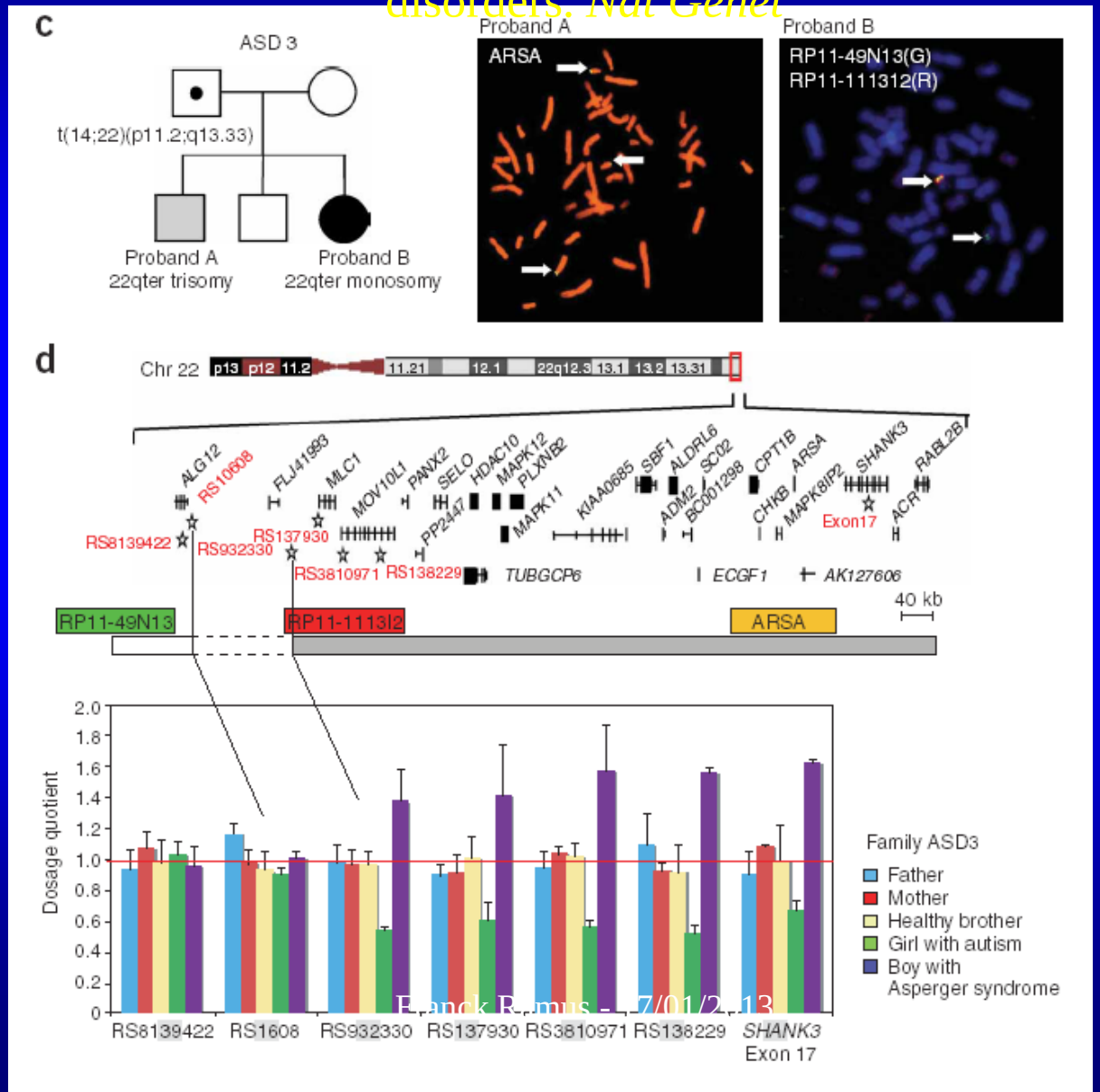
Fig. 2 Screening for mutations in *NLGN3* and *NLGN4* in autistic individuals. ***a***, Identification of the frameshift *NLGN4* mutation in two individuals with autism and Asperger syndrome. Pedigree structure and the abnormal single-strand conformation polymorphism are shown. Using *NLGN4*-specific primers, sequence of the PCR product identified a 1-bp insertion (1186insT) in the mother and her two affected sons, which was absent in the father and the unaffected son. This insertion occurs in exon 5 of *NLGN4* and causes a frameshift that leads to the premature termination of NLGN4, which thus lacks 421 amino acids (51% of the protein), including the transmembrane domain. ***b***, Identification of the mutation in *NLGN3*. The family includes a son with autism and his younger brother with Asperger syndrome. The R451C mutation is localized in the esterase domain of the protein and modifies a highly conserved arginine residue present in neuroligins and acetylcholine esterase (ACHE). Affected individuals are indicated by filled symbols (black for autism and gray for Asperger syndrome). Squares represent males, circles represent females and a line

Insertion d'une Thymine
GAC -> TGA Codon stop coupant la protéine avant le domaine transmembranaire

Cytosine->Thymine
Arginine -> cysteine
dans un domaine de la protéine important pour la liaison avec les partenaires pré-synaptiques

Mutations identiques pour autisme typique et Asperger

Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., et al. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*



Conclusions

- Les personnes avec TSA sont caractérisées par:
  - Au niveau cognitif: des déficits, des particularités, des avantages.
  - Au niveau cérébral: des différences, certaines clairement de nature pathologique, d'autres pas nécessairement.
  - Les deux niveaux sont en lien très étroit.
- Certaines de ces différences cérébrales sont très précoces (prénatales).
- Elles sont dues à la fois
  - à des facteurs génétiques (70%)
  - à des facteurs environnementaux (30%; essentiellement biologiques et pré- ou périnataux).
- Malgré l'hétérogénéité des profils, les TSA forment une catégorie diagnostique cohérente (→ DSM-5).