

Etat des connaissance actualisée: Pistes étiologiques dans l'autisme

Dr F Medjkane
Pédopsychiatre
Chef de service
CHRU Lille
CRA Lille

Facteurs innés et acquis en psychiatrie

- * Victor, l'« enfant sauvage de l'Aveyron »:
- * Pinel: désordre possiblement biologique
- * Itard: possible carence de l'environnement

Plan

- * 1. Éléments de compréhension neuroanatomiques
- * 2. Éléments de compréhension génétiques
- * 3. Facteurs de risque environnementaux
- * 4. Découvertes en épigénétique
- * 5. Conclusion

1. Éléments de compréhension neuroanatomiques

- * **Données anatomiques concernant le cerveau de sujets TED
10-20 ans après les premiers signes cliniques**

Les données POST-MORTEM:

- * **Perte neuronale, dégénérescence et inflammation**

Schumann et al., J Neurosci 2006

Vargas et al., Ann Neurol 2005

- * **Diminution de la taille des mini-colonnes corticales**

Casanova et al., Neurology 2002

Les études d'imagerie IN VIVO

- * **Amincissement du cortex pariétal supérieur, temporal et frontal chez des sujets adolescents avec autisme**

Hadjikani et al., Cereb Cortex 2006

- * **Amincissement du corps-calleux**

Vidal et al., Biol Psychiatry 2006

- * **Atrophie du vermis cérébelleux**

Courchesne et al., N Engl J Med 1988

1. Éléments de compréhension neurophysiologiques

* Y a-t-il véritablement atrophie corticale?

Une méta-analyse a montré, à partir de l'ensemble des données IRM et post-mortem disponibles, que la taille globale du cerveau des sujets testés est proche de la moyenne normale et ne différerait à l'âge adulte que de 1% de celle des sujets contrôles

Redcay et al., *Biol Psychiatry* 2005

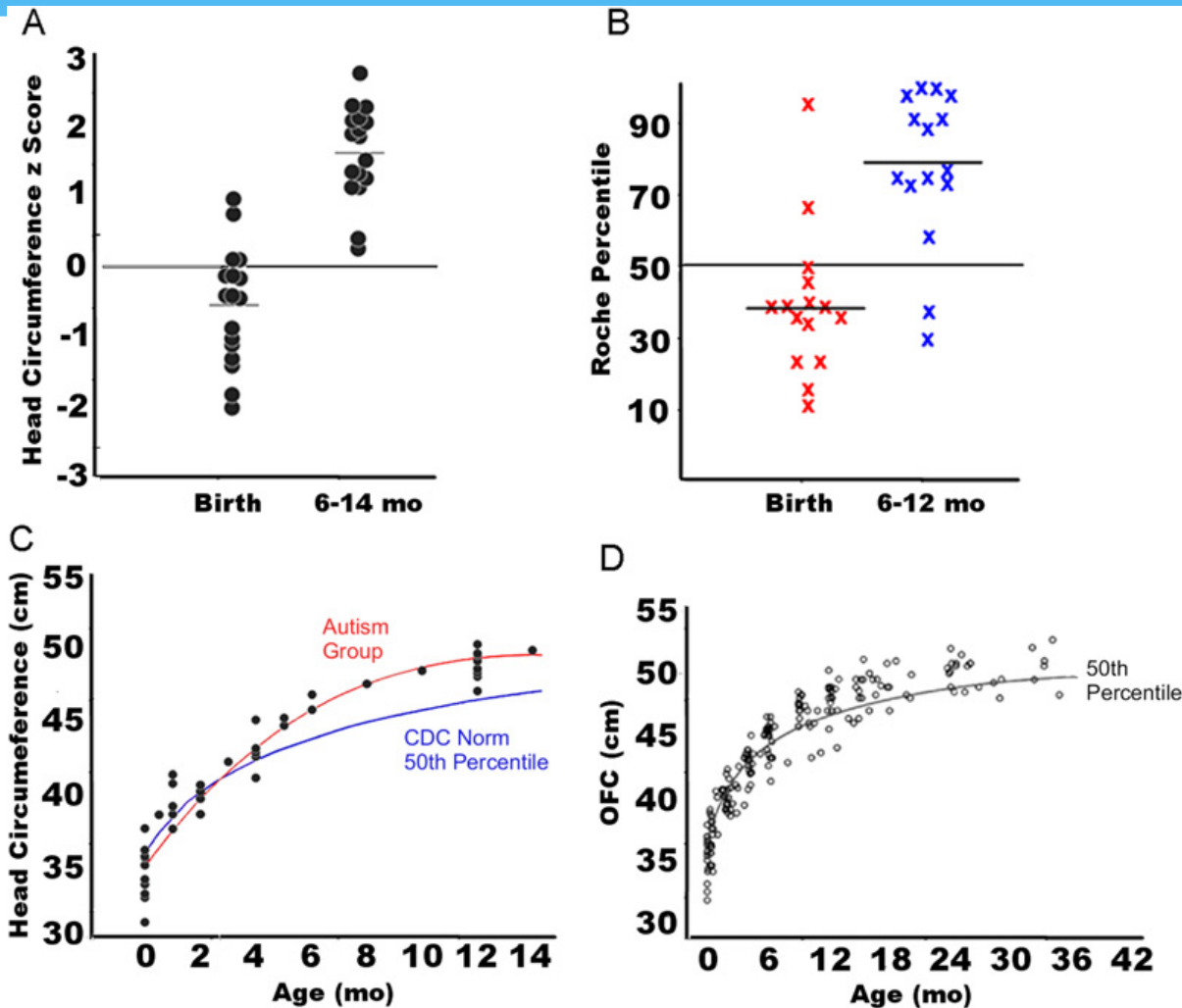
1. Éléments de compréhension neurophysiologiques

- * **Comparaison entre cerveau mature et cerveau en développement dans l'autisme**
- * Désaccord entre la littérature « adulte » et les données issues de l'étude d'enfants avec autisme
- * Pas un déclin cérébral mais un accroissement de la taille globale du cerveau de 5 à 12% dans les mêmes régions du cerveau qui montrent 10 à 20 ans plus tard une atrophie
(Courchesne et al., *Neuron* 2007)
- * Nouvelle hypothèse en **2 phases**: hyper-croissance cérébrale précoce suivie d'un arrêt de croissance avec dans certains cas dégénérescence

1. Éléments de compréhension neurophysiologiques

- * A la naissance le PC est normal
- * A partir de 1-2 ans: le PC s'élargit anormalement
Courchesne et al., JAMA 2003; Dawson et al., Biol Psychiatry 2007
- * A 3-4 ans: volume cérébral global 10% > contrôles
Redcay et al., Biol Psychiatry 2005
- * Hyper-croissance hétérogène sur l'ensemble du cerveau

Croissance cérébrale dans les premières années de vie chez l'enfant avec autisme



2. Éléments de compréhension génétiques

- * Etudes de jumeaux
- * Etudes cytogénétiques et recherche de gènes candidats

Plus de 200 gènes susceptibles d'être impliqués

Concerneraient des gènes impliqués dans:

La variabilité d'expression du génome, le métabolisme cellulaire et l'homéostasie synaptique

- * Projets actuels: interactions gène/ gène et gène/ environnement

3. Facteurs de risque environnementaux

- * 3.1 Éléments de caractérisation psycho sociale :
- * Age élevé des parents, père et mère
- * Immigration parentale : qualité de l'entourage de l'enfant quant à son bon développement précoce

- * 3.2 Facteurs de risque pré nataux :
- * Exposition médicamenteuse : thalidomide, valproate, misoprostol (tube neural neurulation)
- * Assistance procréation médicalement assistée : NON

3. Facteurs de risque environnementaux

- * 3.3 Facteurs de risque périnataux
- * **Prématurité**
- * **Repérage d'une souffrance foétale périnatale**
- * Hypotrophie à la naissance
- * Accouchement dystocique
- * Apgar bas
- * Hypoxie à la naissance
- * Circulaire du cordon
- * Inhalation de méconium
- * Anémie néonatale
- * Difficultés d'alimentation en péri partum

3. Facteurs de risque environnementaux

Indépendance des facteurs de risque périnataux

- * Entre eux : les symptômes de la liste comme expression des complications de la prématurité et/ou de la souffrance foétale.
- * Vis-à-vis d'une pathologie neuro développementale d'arrière-plan type encéphalopathie antenatale fixée d'origine indéterminée.

3. Facteurs de risque environnementaux

- * 3.4 Facteurs de risque post nataux :
- * Déprivations sensorielles : cécités, surdités congénitales
- * ... indépendance ? Déficits sensoriels et pathologie neurodéveloppementale
- * Déprivations affectives sévères
- * 4.5 Indépendance des facteurs de risque envisagés : plutôt **combinaison** de facteurs.

4. Découvertes en épigénétique

- * Etude des modifications fonctionnelles du génome qui modifient l'expression des gènes sans modifier la séquence nucléotidique.
- * Les mécanismes épigénétiques possibles mis en évidence sont

la méthylation de l'ADN (comme plus stables et potentiellement transmissibles d'une génération à l'autre).

les modifications des histones par méthylation ou acétylation (transitoires et réversibles).

4. Découvertes en épigénétique

- * Expérimentation animale :
- * **Les soins maternels dans la première semaine de vie activent les sensations tactiles du nouveau-né et activent l'expression des récepteurs aux gluco corticoïdes cérébraux à travers des modifications épigénétiques de l'ADN et tendent alors à diminuer les réponses au stress .**
- * **Pour Bagot et Meonay, les soins maternels agissent sur l'expression génique et des modifications épigénétiques stables peuvent se transmettre d'une génération à l'autre.**

5. Conclusion

- * L'épigénétique, une nouvelle articulation inné/ acquis.
- * Perspectives thérapeutiques et impact de la psychothérapie en pédopsychiatrie.