

# L'autisme : de la clinique à la recherche

## Consultation & diagnostic

### Clinique



Stand 1

## Présentation de la recherche et inclusion

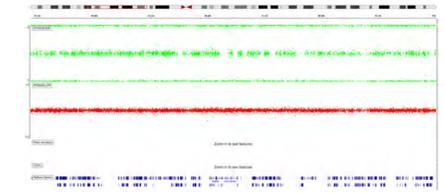
Constitution des cohortes patients/familles



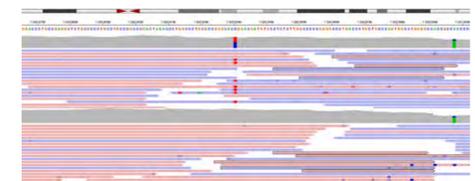
## Recherche : la génétique de l'autisme

### Les gènes

Stands 8 & 10



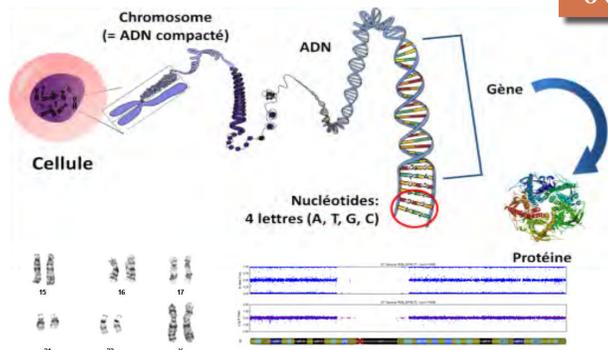
Puce à ADN génotypage



Séquençage à haut débit génome complet

### Génétique

Stands 8 & 10



Mise en commun des données

Stand 9

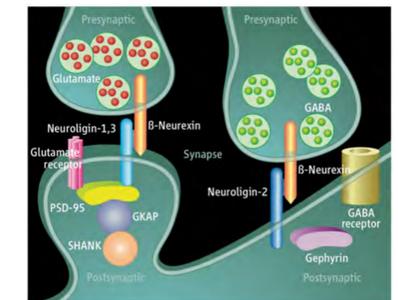
Stand 3

de toute l'Europe

multidisciplinaires

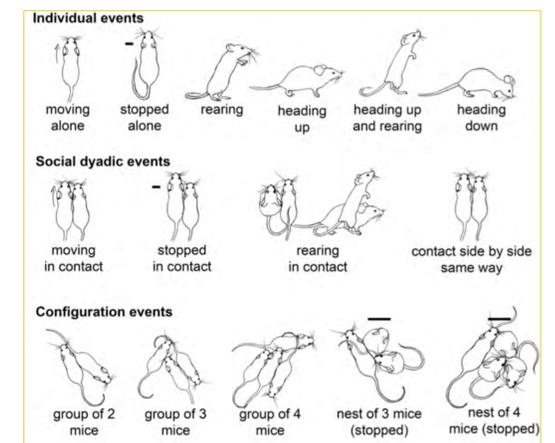
### Des gènes aux mécanismes

Stand 5



### Modèles animaux

Stand 4



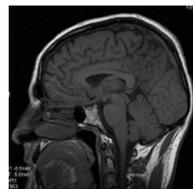
### Imagerie cérébrale & neurosciences

Stands 6 & 7

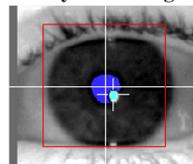
Électroencéphalogramme (EEG)



IRM cérébrale



Eye-Tracking



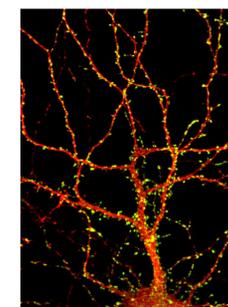
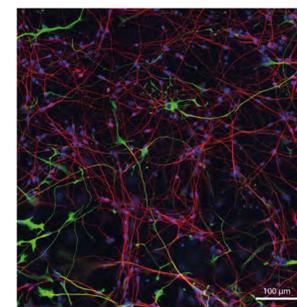
Stand 2

### Essais thérapeutiques



Stand 5

### Modèles cellulaires



Les familles

La génétique

Les mécanismes

Les traitements

# Le projet européen AIMS-2-Trials

Questions identifiées comme prioritaires par les personnes autistes et leur familles lors d'une enquête menée par Autistica

AUTISTICA

1. Quelles interventions pourraient aider les personnes qui souhaiteraient de l'aide ?
2. Quelles caractéristiques du développement aboutissent à des variations dans la communication sociale, afin de développer des interventions précoces ?



## Quelques chiffres

- 5 ans, de 2018 à 2023
- 48 partenaires
- 14 pays
- 15 études

## Objectifs

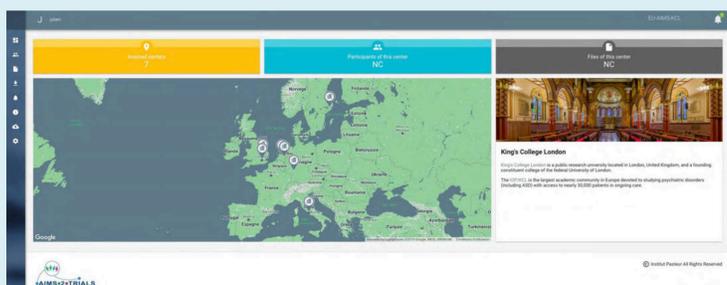
- Identification de biomarqueurs
- Diagnostic et intervention précoce
- Développer de nouvelles thérapies adaptées à chaque individu

Autism-Representatives Group

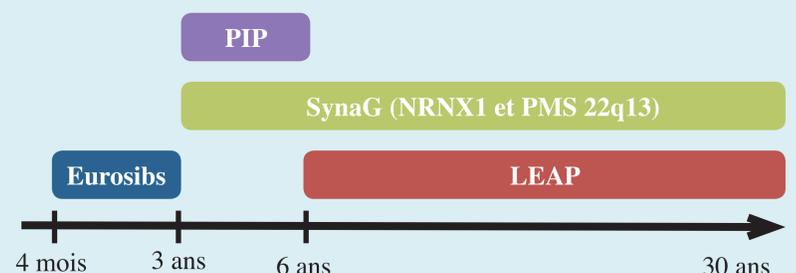


## Base de données hébergée à l'Institut Pasteur

- Mise en commun des données
- Mise en place d'outils (REDCap)
  - Analyses conjointes



## Des populations suivies pendant plusieurs années

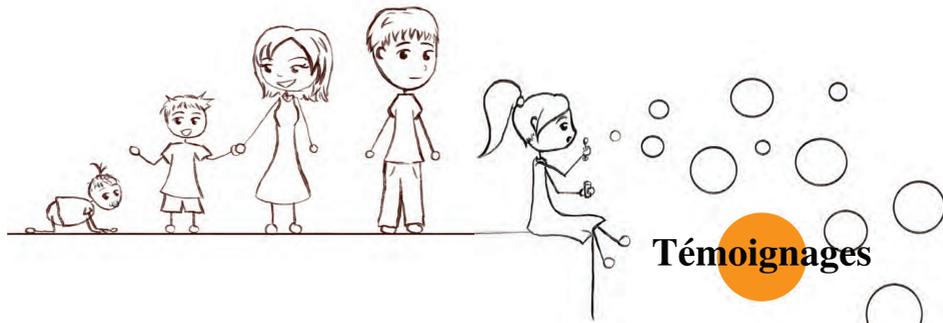


Neurosciences, Génétique, Psychiatrie & Cognition

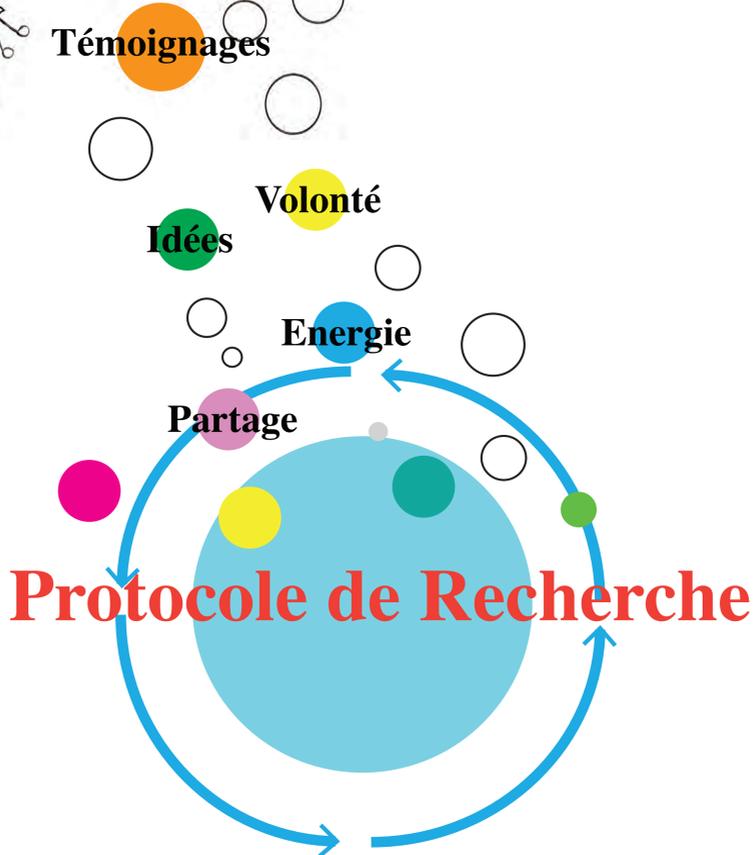
This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement No 777394. This Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA and AUTISM SPEAKS, Autistica, SFARI.



# Partenaires pour la recherche



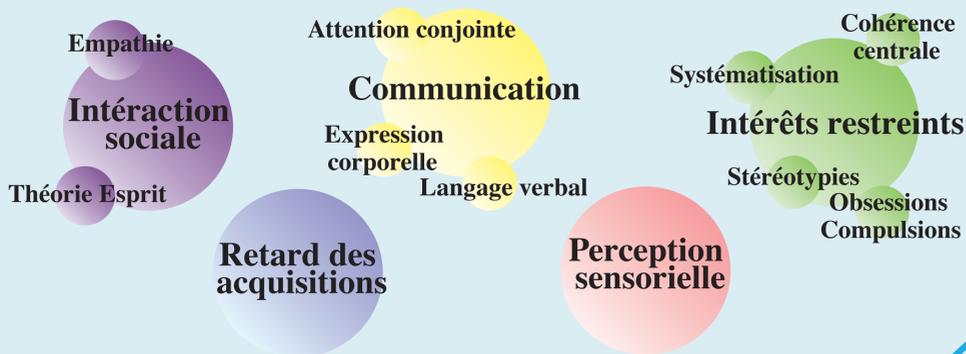
Bébés,  
Enfants,  
Adultes,  
Personnes âgées,  
Représentants,  
Autoreprésentés,  
Familles



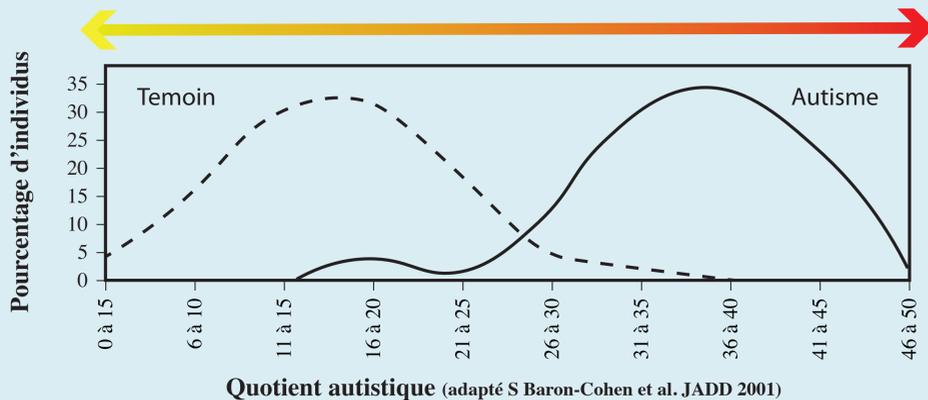
## AutismeS

### Critères du DSM-5 :

- Difficultés d'interactions et de communication sociale
- Intérêts restreints et comportements répétitifs



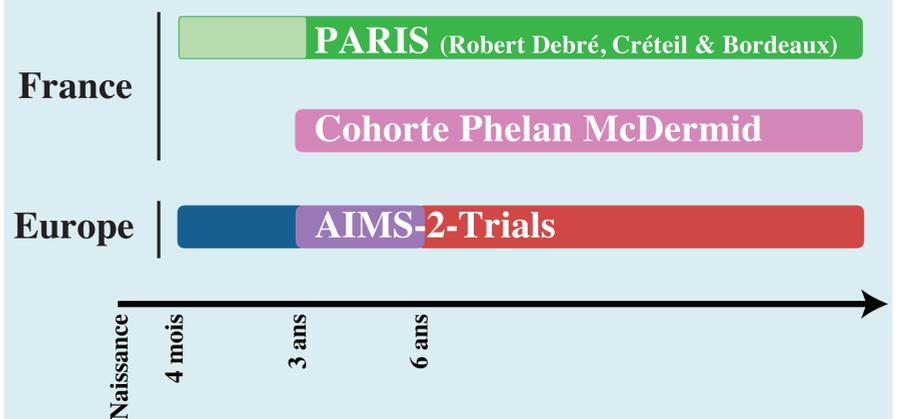
Une constellation de symptômes observés



Des traits retrouvés dans toute la population

## Comprendre l'hétérogénéité

### Constituer des cohortes



### Etudier les mécanismes

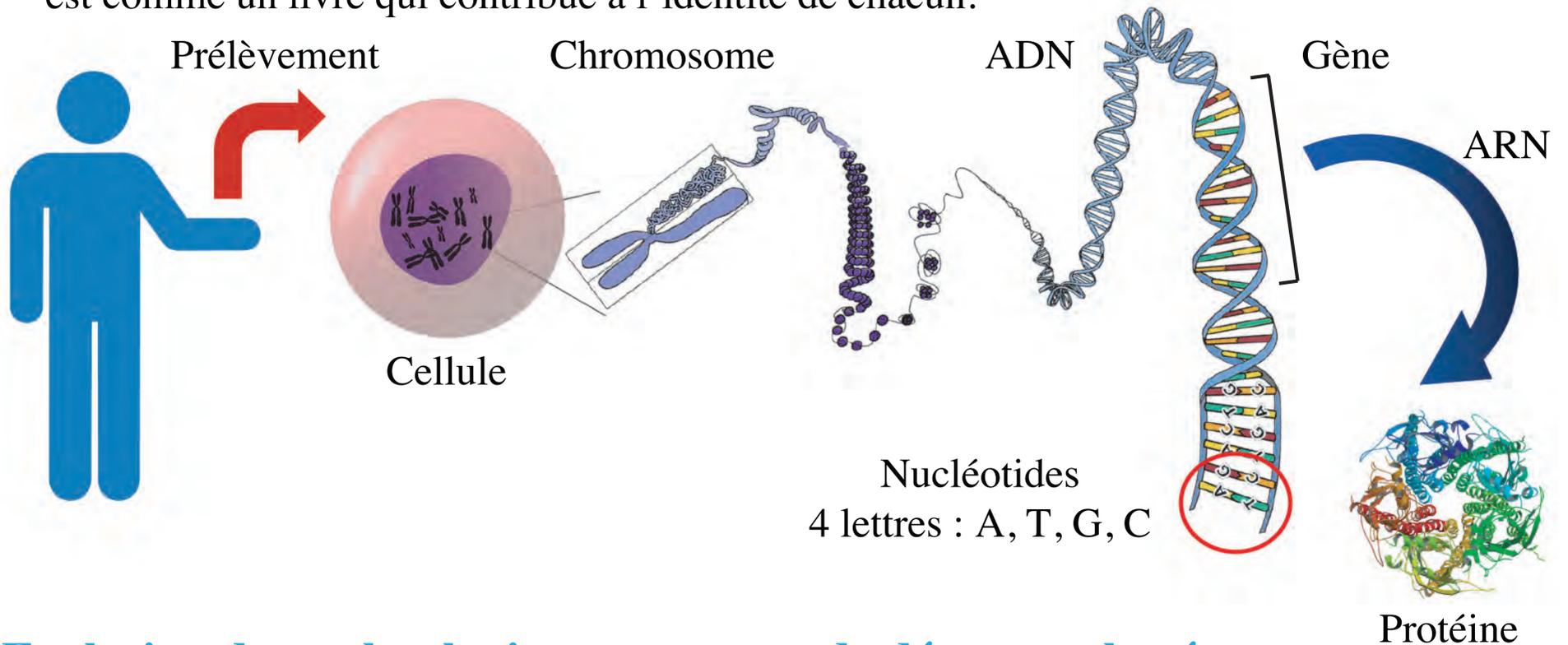
- Psychiatrie - Cognition
- Génétique humaine
- Neurosciences
- Modèles cellulaires et animaux

# Pourquoi et comment séquencer le génome humain ?

## L'ADN, porteur de l'information génétique

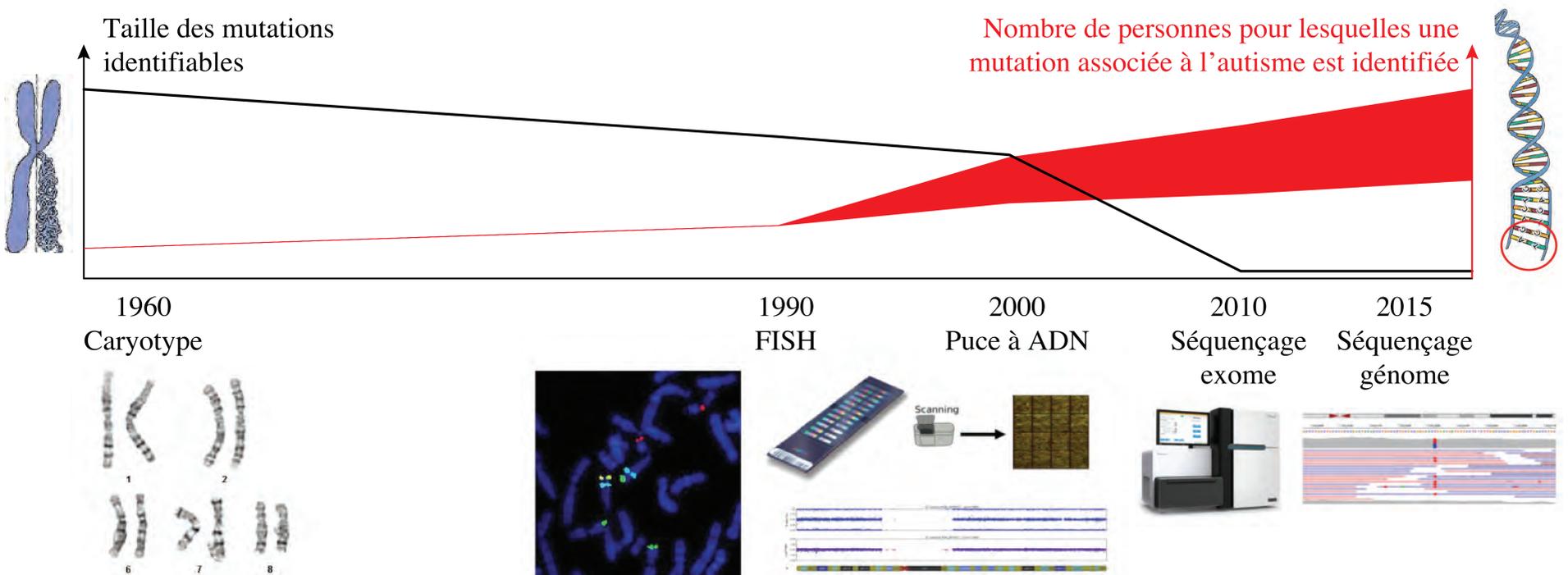
L'ADN est une succession de « lettres » appelées **bases ou nucléotides**.

Le génome humain comporte plus de **trois milliards** de paires de bases et sa séquence est comme un livre qui contribue à l'identité de chacun.

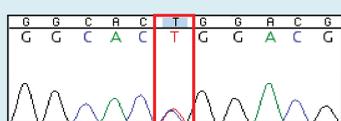


## Evolution des technologies permettant de décrypter le génome

L'évolution des techniques en génétique a permis d'**analyser le génome de plus en plus précisément**. Aujourd'hui il est possible de séquencer la **quasi-totalité du génome humain**. De plus, l'évolution des techniques a permis d'**augmenter le nombre de personnes pour qui une mutation génétique associée à l'autisme peut être identifiée**.



### La méthode Sanger



Cette technique permet de séquencer à l'échelle d'un nucléotide, mais ne peut pas être utilisée pour séquencer tout le génome. On l'utilise pour valider les mutations observées par les séquenceurs de nouvelle génération.

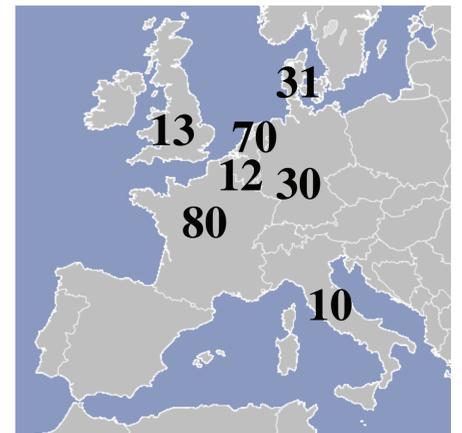
# Le syndrome de Phelan-McDermid

## Le syndrome de Phelan-McDermid - Description

Le syndrome de Phelan-McDermid est une **maladie neurodéveloppementale**. Les patients présentent **une déficience intellectuelle, des troubles du langage, et le plus souvent des troubles du spectre autistique**. Il résulte d'une **perte d'une région du chromosome 22** impliquant le plus souvent **SHANK3**, gène codant pour une protéine d'**échafaudage de la synapse**. Les patients ont des présentations cliniques plus ou moins sévères, et les facteurs génétiques expliquant cette hétérogénéité sont encore mal connus.

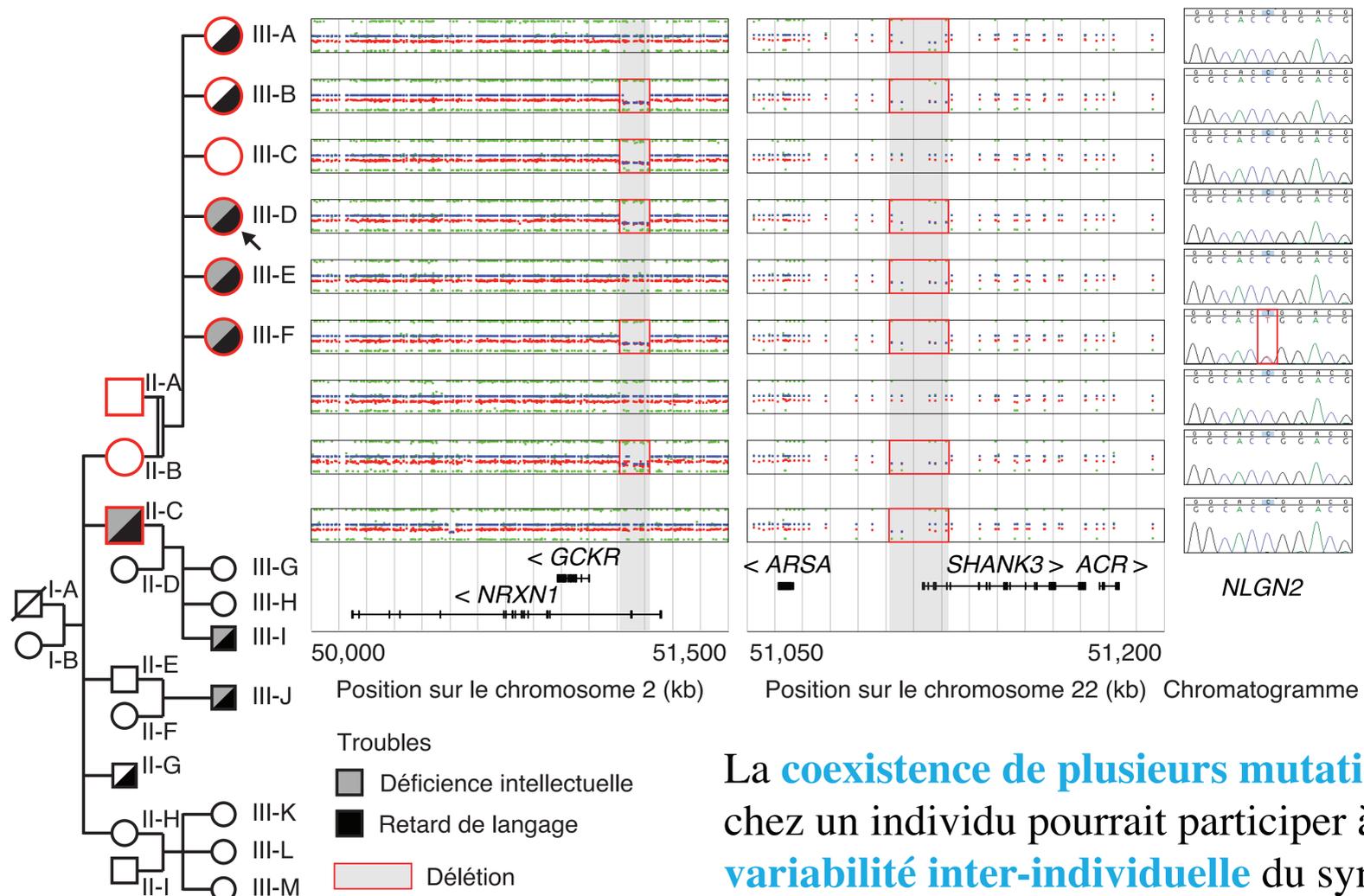
## Une collaboration européenne

Nous avons initié une **collaboration européenne** pour le séquençage du génome complet d'un grand nombre de patients diagnostiqués à l'aide d'outils standardisés, qui devrait nous permettre d'**identifier l'ensemble des mutations génétiques associées au syndrome**.



250 patients en Europe

## Résultats préliminaires : plusieurs mutations chez une famille



Tabet *et al.* 2017

La **coexistence de plusieurs mutations** chez un individu pourrait participer à la **variabilité inter-individuelle** du syndrome de Phelan-McDermid.



Les familles

La génétique

Les mécanismes

Les traitements

---

**Plateforme SoNeTAA**

---

Les familles

La génétique

Les mécanismes

Les traitements

---

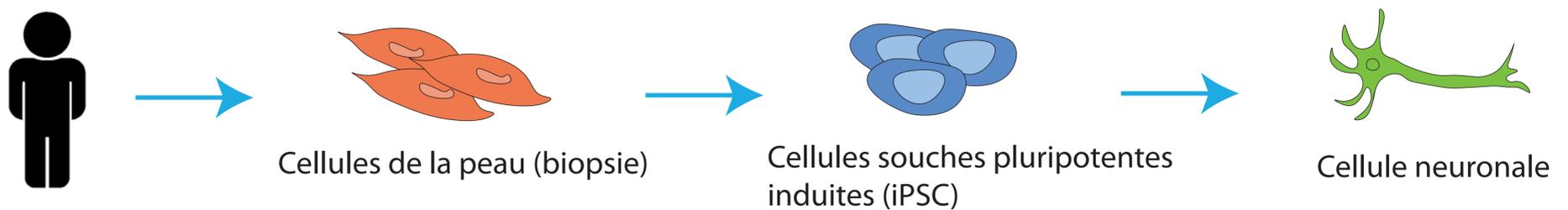
**Imagerie cérébrale**

---

## Modèle iPSC: Comment évaluer l'effet d'une mutation ?

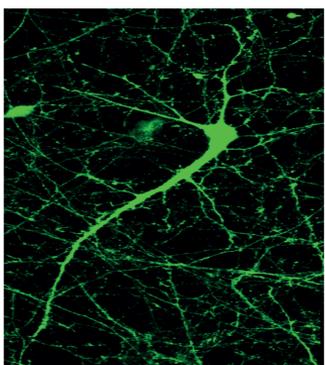
### Présentation du modèle des cellules souches pluripotentes induites (iPSC)

Les cellules iPSC sont des **cellules humaines** ayant été transformées pour revenir à un état similaire aux **cellules souches embryonnaires**. Une de leurs principales caractéristiques est de pouvoir se différencier dans tous les types cellulaires. Ainsi, à partir de cellules de la peau et du sang, on peut obtenir des neurones qui possèdent la **même identité génétique** que l'individu donneur. Ces cellules permettent d'étudier l'impact des mutations portées dans son génome.

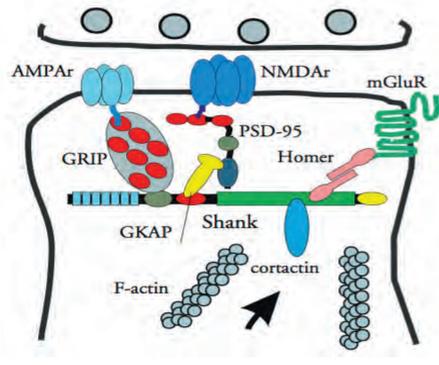


### Que peut-on étudier sur ce modèle ?

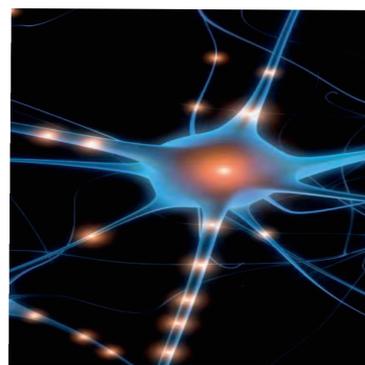
#### Analyse morphologique



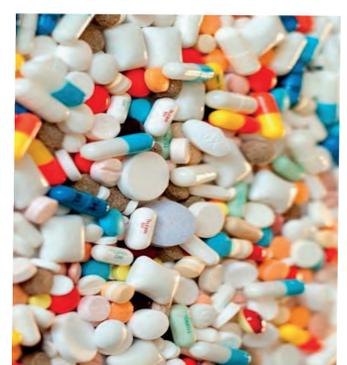
#### Analyse protéique



#### Analyse fonctionnelle

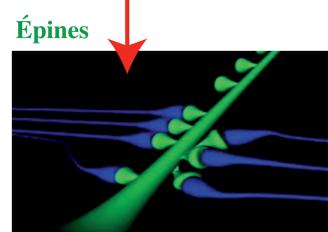
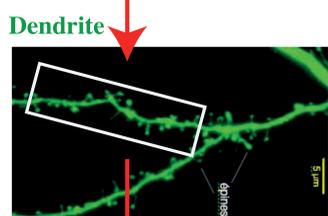
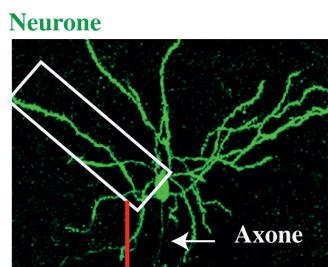


#### Test de molécules thérapeutiques



Par **comparaison** avec des neurones d'individus témoins, on peut mettre en évidence des **anomalies** d'ordre morphologiques, protéiques ou fonctionnelles. Il est ensuite possible de **tester** des molécules thérapeutiques afin de **rétablir** la fonction qui a été altérée par la mutation.

### Exemple d'étude: Analyse morphologique des épines dendritiques

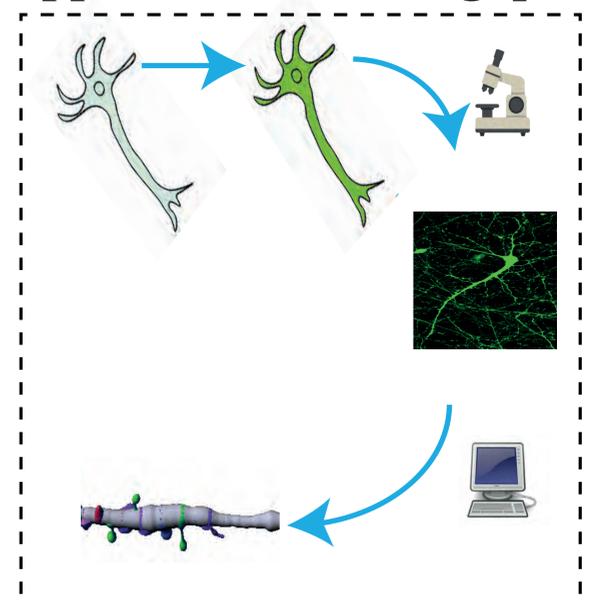


Les **épines dendritiques** sont les **points de contacts** entre les neurones (**synapses**). Elles correspondent au **site de réception** des signaux neuronaux.

Une altération de leur **morphologie** peut engendrer une mauvaise transmission de l'**information** véhiculée par les neurones.

Au laboratoire, nous pouvons reconstruire en trois dimensions **les épines dendritiques** afin d'étudier leur morphologie.

#### Approche méthodologique

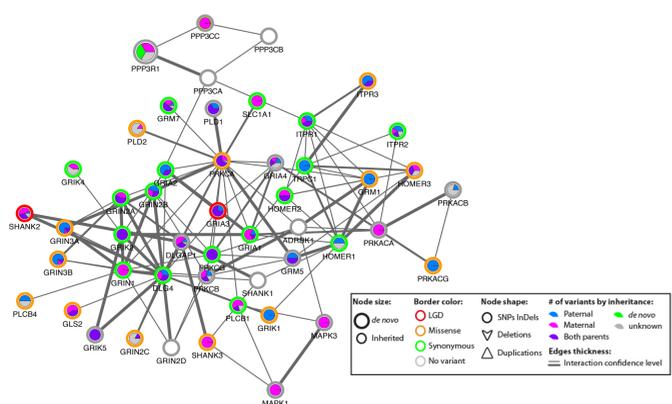


# Comment comprendre l'impact des mutations génétiques

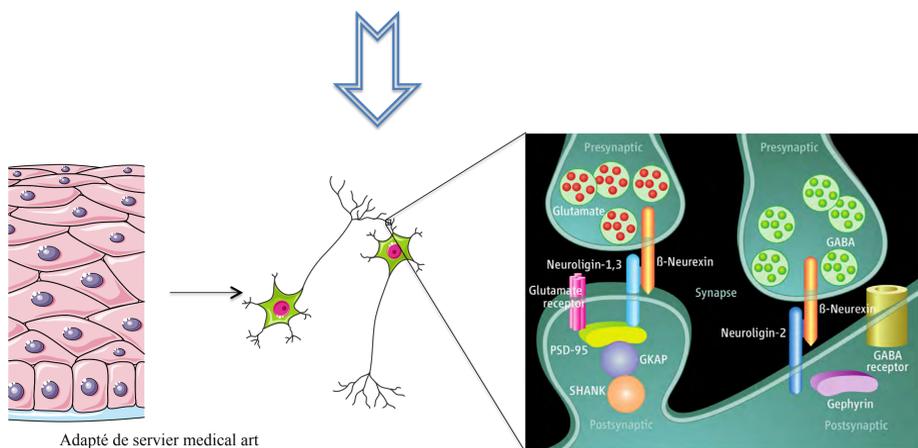
## Un impact mesurable à différentes échelles

Les gènes sont à la base des **processus biologiques** tels que la communication entre les neurones au niveau de la synapse. Une mutation peut changer la fonction d'**un ou de plusieurs gènes**. Cet effet se répercute au niveau des **synapses**, des **neurones**, puis du **cerveau** et du **comportement**.

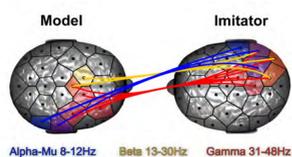
## Des gènes aux comportements



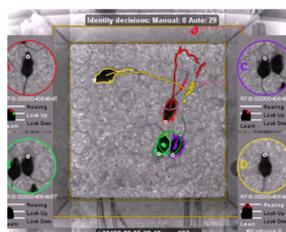
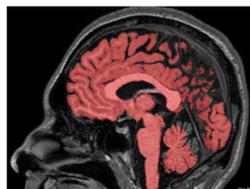
Les gènes agissent au sein de **réseaux de gènes** ou de **voies biologiques** qui assurent le fonctionnement des synapses, la morphologie des neurones ...



Les **cellules souches pluripotentes induites (iPSC)** sont créées à partir de cellules de peau ou de sang. Les iPSC sont transformées en neurones portant les **mêmes mutations** que les neurones du donneur sans avoir à accéder au cerveau.



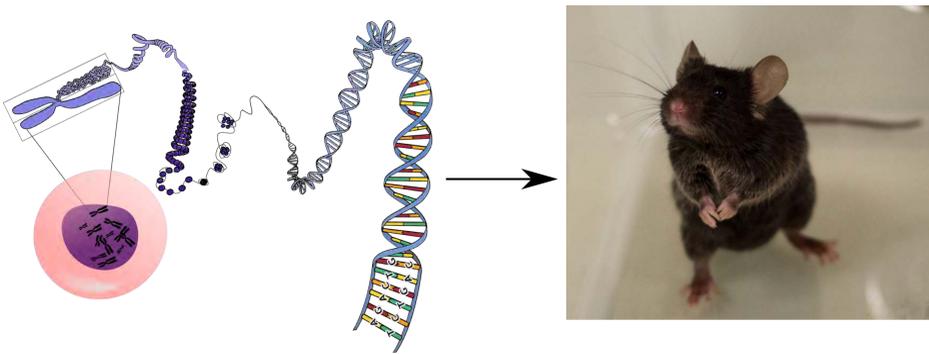
Le fonctionnement du cerveau est étudié par **électroencéphalogramme (EEG)** ou par **résonance magnétique (IRM)**. Ces techniques d'imagerie offrent une fenêtre sur l'anatomie et l'activité du cerveau.



Le **suivi en direct des souris** permet d'évaluer l'effet des mutations sur leurs comportements lors de **l'exploration** de leur environnement ou de **l'interaction** avec leurs congénères.

# Modèles animaux - Evaluation comportementale

## Génération des animaux

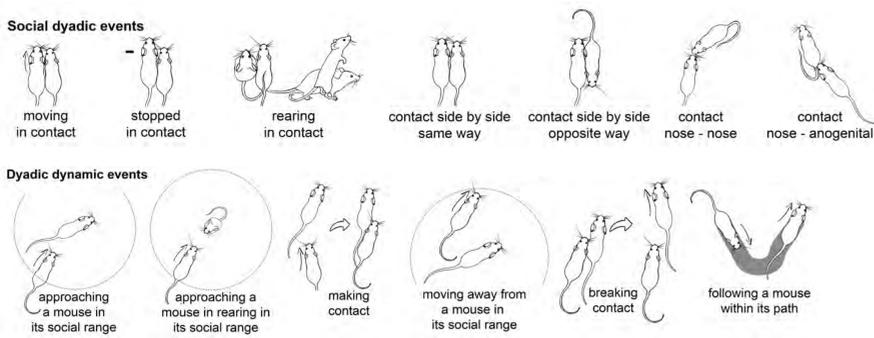


## Tests au cours du développement

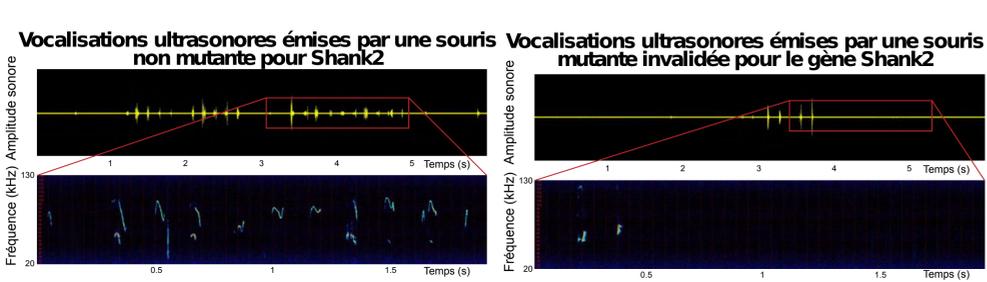
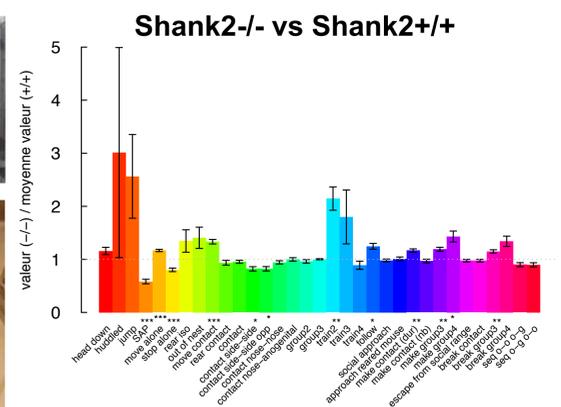


vocalisations ultrasonores du souriceau

## Tests sociaux chez l'adulte

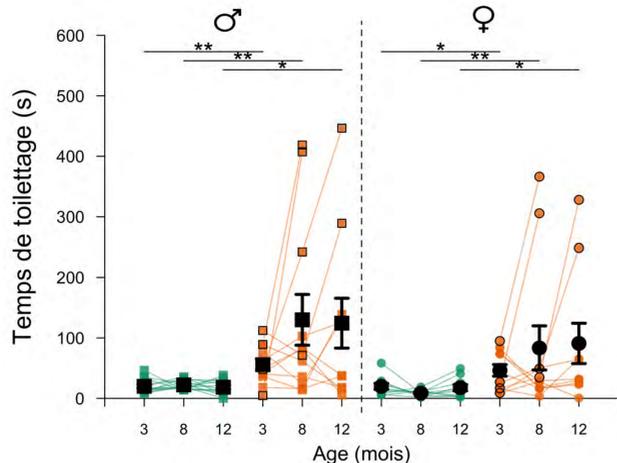


interactions sociales deux à deux



vocalisations ultrasonores

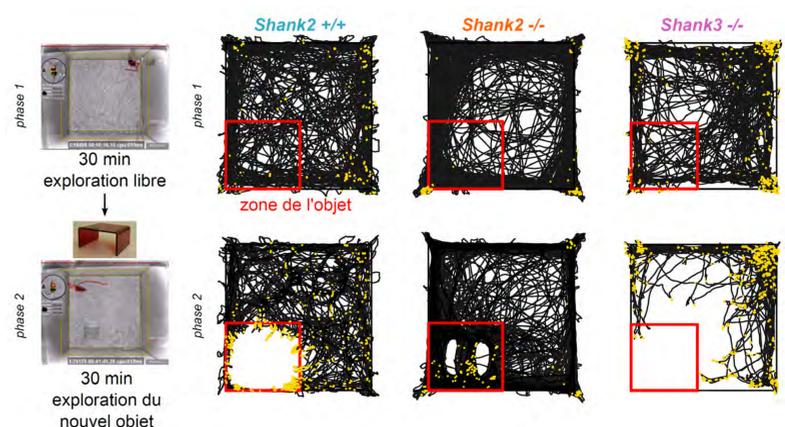
## Test des comportements stéréotypés



temps de toilette des souris invalidées pour le gène Shank3 et des souris contrôles

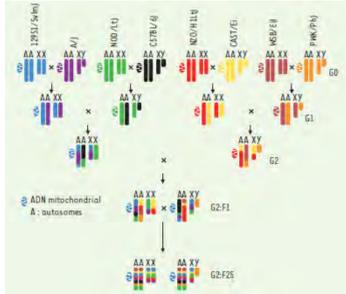
## comportements spontanés au sein d'un groupe

## Tests de l'activité et réaction à la nouveauté



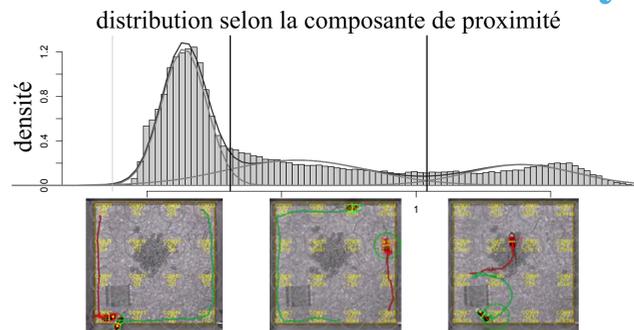
## Modèles animaux - Perspectives

### Nouveaux modèles...



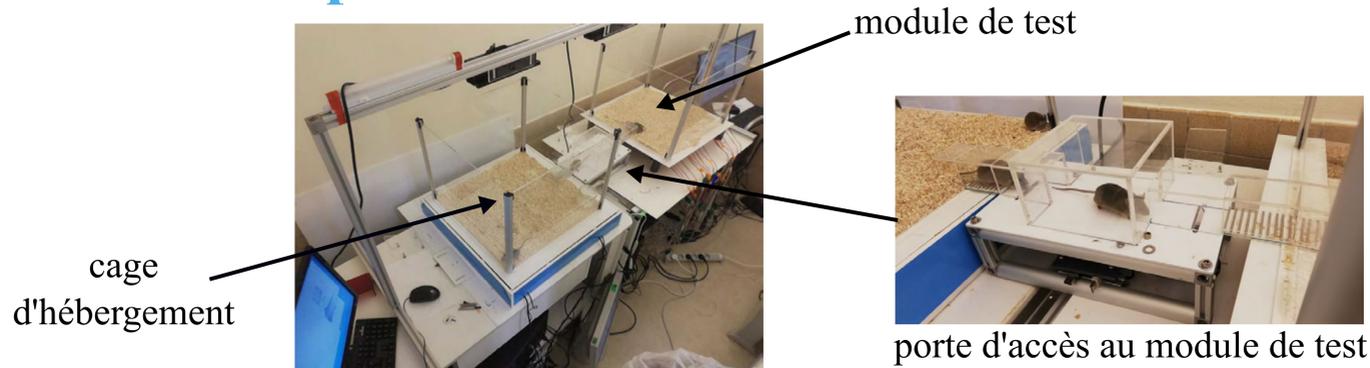
... pour mieux comprendre  
la diversité génétique

### Nouvelles méthodes d'analyse...



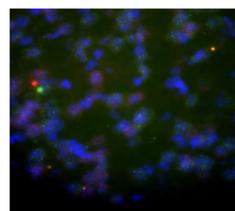
... pour identifier toutes  
les anomalies comportementales

### Nouveaux tests comportementaux...



... pour réaliser une  
évaluation comportementale en continu

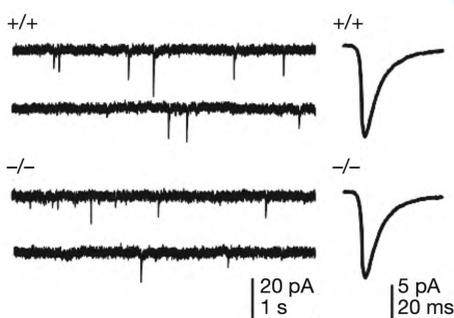
### Identification des zones du cerveau impliquées



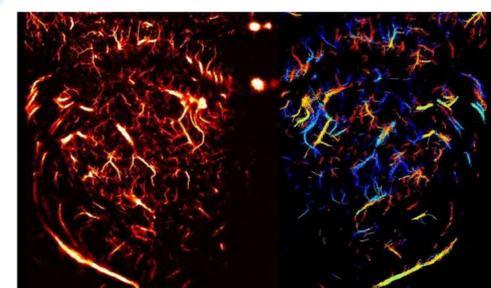
neurone dopamine 1  
neurone dopamine 2  
noyau

expression des gènes et composition protéique

comportements répétés  
communication sociale atypique  
hyper/hypo-activité  
anxiété



fonctionnement des synapses  
électrophysiologie



imagerie fonctionnelle  
par ultrasons

Les familles

La génétique

Les mécanismes

Les traitements

---

**Essais thérapeutiques**

---