

Etude PARIS

Paris Autism Research International Sibpair study

Nouvelles sur les recherches génétiques dans l'autisme

Nous voulons remercier toutes les familles qui participent à la recherche sur la génétique de l'autisme. Sans votre contribution, ces études ne pourraient pas être possibles. Afin de vous remercier, vous et vos familles, nous essaierons de vous informer sur l'avancement de nos recherches à travers ce bulletin et de le rendre le plus compréhensible possible. Nous sommes aussi en train de réaliser un site Internet sur nos recherches sur l'autisme, que nous espérons mettre à votre disposition bientôt. Pour progresser dans la découverte des gènes responsables de l'autisme, des efforts très importants sont en cours.

L'étude PARIS (*Paris Autism Research International Sibpair study*) est une collaboration internationale qui réunit plusieurs centres cliniques spécialisés en France (notamment la Consultation spécialisée pour l'autisme de l'Hôpital Robert Debré à Paris) et à l'étranger (Suède, Israël, Norvège, Etats-Unis, Italie, Autriche et Belgique). Cette étude est coordonnée par le Professeur Marion Leboyer (Inserm U513, Créteil) en France et le Professeur Christopher Gillberg en Suède. L'objectif de l'étude PARIS est l'identification des facteurs de vulnérabilité génétique impliqués dans l'autisme. Pour ces recherches, nous recrutons des familles ayant un ou plusieurs enfants atteints d'autisme. L'ensemble des analyses génétiques se fait dans plusieurs laboratoires français (voir liste de participants à l'étude PARIS, page 7), principalement à l'Inserm U513 (Créteil) et à l'Institut Pasteur (Inserm E21, Paris). La banque d'ADN se trouve à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Inserm U289).

Cette année, nous sommes heureux de rapporter les progrès que nous avons faits dans le domaine de la recherche génétique sur l'autisme. Nous décrivons ici les résultats obtenus au cours de ces recherches qui ont été ou vont être bientôt publiés dans des journaux scientifiques internationaux. La publication des résultats est l'une des manières de mesurer la progression des études en cours. Ces articles décrivent les détails techniques et les résultats des recherches réalisées par l'étude PARIS sur près de 200 familles ayant accepté de participer à nos études. Près de 90 d'entre-elles ont au moins deux enfants atteints d'autisme infantile. Ces recherches ont été possibles grâce aux efforts de tous, mais surtout des familles.

Qu'est-ce que l'autisme ?

L'autisme est un trouble du développement du système nerveux caractérisé par un déficit des interactions sociales et de la communication et par la présence de comportements répétitifs. Les symptômes de l'autisme commencent avant l'âge de 3 ans et persistent toute la vie. Bien que des améliorations puissent se produire dans différents domaines, dans la plupart des cas l'autisme constitue un très grave handicap sur le plan verbal, social et intellectuel puisqu'à l'heure actuelle aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité au plan curatif. L'autisme est une maladie fréquente, avec un cas pour mille personnes. La prévalence est encore plus élevée quand d'autres troubles proches de l'autisme sont inclus, comme le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant du développe-

ment non spécifié. L'autisme est beaucoup plus fréquent chez les garçons que chez les filles (4 garçons pour 1 fille). Dans 10-25 % des cas, l'autisme est associé à des maladies génétiques connues, comme la sclérose tubéreuse ou le syndrome de l'X fragile, ou avec certaines maladies virales comme la rubéole congénitale. Cependant, dans la majorité des cas, les mécanismes biologiques responsables de l'autisme restent inconnus.

De nombreux arguments indiquent la participation de facteurs génétiques dans les cas d'autisme "primaire" (c'est-à-dire sans pathologie organique associée). En effet, l'autisme est 50-75 fois plus fréquent chez les familles ayant déjà un enfant atteint d'autisme que dans la population générale. D'autres études montrent que la ressemblance pour

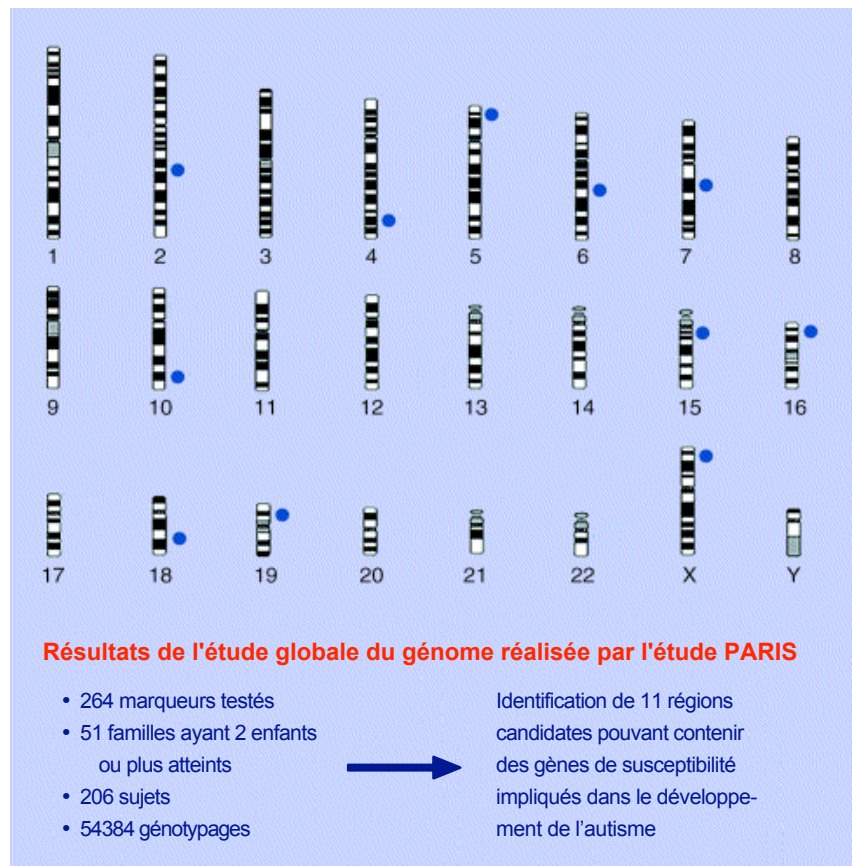
l'autisme est beaucoup plus élevée chez les jumeaux identiques (monozygotes) que chez les jumeaux non identiques ("faux" jumeaux ou jumeaux dizygotes), démontrant l'implication des facteurs génétiques. De fait, parmi toutes les maladies psychiatriques, l'autisme est la pathologie la plus génétique. A l'heure actuelle, les chercheurs estiment que 3 à 15 gènes contribuent au développement de l'autisme (voir *Qu'est-ce qu'un gène ?* dans l'encadré). Ces gènes peuvent agir indépendamment ou ensemble et peuvent également agir de concert avec d'autres facteurs.

Les laboratoires Inserm U513 (Neurobiologie et Psychiatrie, Créteil), E21 (Génomique Fonctionnelle et Développement, Institut Pasteur, Paris) et le groupe PARIS cherchent à identifier les facteurs génétiques impliqués dans l'autisme. En trouvant

les gènes de prédisposition à l'autisme, nous espérons avancer dans la compréhension des mécanismes responsables du développement du syndrome. A long terme, nous espérons que la connaissance des facteurs génétiques impliqués dans l'autisme mènera à l'amélioration des approches diagnostiques et des traitements.

Etude globale du génome

Récemment, l'étude PARIS a réalisé une étude globale du génome dans un échantillon de familles comptant au moins deux enfants autistes, dont les résultats ont été publiés dans un important journal scientifique (Philippe et coll., 1999, *Human Molecular Genetics*). Cette étude a consisté à analyser 264 marqueurs génétiques repartis sur tous les chromosomes (voir l'encadré *Marqueurs génétiques et analyses de liaison*), chez 51 familles ayant au moins deux enfants autistes, qui avaient été recrutées dans les différents pays participant à l'étude PARIS. Nos résultats ont mis en évidence des *régions candidates* (qui pourraient contenir des gènes de susceptibilité à l'autisme) sur les chromosomes 2, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 16, 18, 19 et X, représentés sur la figure ci-contre (voir également l'encadré *Qu'est-ce qu'un chromosome ?*). Plusieurs de ces régions ont été retrouvées dans d'autres études globales du génome réalisées par des consortiums anglo-saxons. Le fait de retrouver des résultats positifs impliquant les mêmes régions chromosomiques dans



plusieurs échantillons indépendants de familles est très encourageant, et suggère que ces régions pourraient contenir des gènes responsables de l'autisme.

Actuellement, nous poursuivons l'étude des 11 régions identifiées lors du criblage du génome réalisé par l'étude PARIS, dans l'échantillon de

86 familles ayant au moins deux enfants autistes que nous avons recruté à ce jour. Cette étude, appelée *cartographie fine*, consiste à analyser chacune des régions candidates avec beaucoup plus de marqueurs génétiques que lors de l'étude globale du génome. Etant donnée la grande quantité de génotypes qui doit être réalisée, ce travail a bénéficié du soutien technique du Centre National de Génotypage (CNG) à Evry. L'analyse des résultats, qui est en cours, va nous permettre de confirmer ou d'infirmer si les régions étudiées contiennent des gènes de prédisposition à l'autisme.

L'exploration du chromosome 6

Lors de la recherche systématique des régions du génome humain pouvant être impliquées dans l'autisme infantile, réalisée par l'étude PARIS (Philippe et coll., 1999), une région du chromosome 6 est apparue particulièrement candidate pour contenir un gène de susceptibilité à ce syndrome. Nous avons donc affiné l'étude de cette région en analysant des marqueurs génétiques plus proches les uns des autres, toujours à l'aide des familles du consortium PARIS. Ces recherches ont été réalisées à l'Institut Pasteur à Paris, dans l'équipe dirigée par le Dr. Thomas Bourgeron.

Marqueurs génétiques et analyses de liaison

Chercher les causes d'une pathologie d'origine génétique revient à rechercher la maison de quelqu'un sans en connaître l'adresse exacte. En limitant la zone que vous regardez (d'abord l'état, puis la ville et enfin la rue), vous finissez par trouver l'adresse d'une personne en particulier. De la même manière que les stations services et les restaurants peuvent servir de repères pour localiser la maison de vos amis, les scientifiques utilisent des *marqueurs* pour trouver des gènes. Les instructions codées par les gènes sont écrites dans un alphabet génétique spécial composé de quatre lettres – A, T, C et G (appelées *bases nucléotidiques*). Ces bases sont les composés chimiques qui constituent l'ADN (acide désoxyribonucléique). La *séquence* (ordre dans lequel ces lettres sont agencées) indique aux cellules comment fabriquer certaines protéines. Les marqueurs sont de petites séquences d'ADN le long des chromosomes. Ils ont différentes formes variant d'individu en individu. Ces différences (appelées *polymorphismes*) n'affectent normalement pas la santé des personnes, mais peuvent être identifiées facilement dans les laboratoires et être utilisées pour rechercher des gènes.

Une *analyse de liaison* est réalisée en testant beaucoup de marqueurs différents. Elle peut s'effectuer sur un chromosome donné qui est particulièrement intéressant ou sur l'ensemble des chromosomes (étude globale du génome). Le but est de trouver des marqueurs présents chez les membres de la famille ayant des troubles autistiques et absents chez les autres membres de la famille. Si un marqueur est très proche d'un gène, alors on dit qu'il est *lié* au gène. C'est pourquoi ces analyses d'ADN sont appelées "*analyses de liaison*".

Nos résultats sont très encourageants. Nous avons trouvé des marqueurs qui sont observés plus fréquemment chez des individus ayant des troubles autistiques que chez les individus non atteints. En effet, les individus autistes partagent un petit segment d'ADN situé sur le bras long du chromosome 6 (6q21). Il faut noter que ces résultats ont été obtenus après une analyse statistique d'une population de patients atteints d'autisme, mais à l'heure actuelle nous ne pouvons pas dire si un individu donné possède ou non un gène de vulnérabilité pour l'autisme dans le chromosome 6. Ces résultats suggèrent qu'un gène contribuant aux troubles autistiques est situé dans cette région. Les marqueurs génétiques les plus fortement liés à l'autisme se sont révélés être localisés dans un gène codant un récepteur au glutamate, appelé GluR6. Outre sa localisation, ce récepteur au glutamate est un très bon candidat pour l'autisme. En effet, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau, où il joue un rôle dans certaines fonctions cognitives comme la mémoire et l'apprentissage. Les récepteurs au glutamate ont également été impliqués dans l'épilepsie ; or, 30 % des cas d'autisme sont associés à une épilepsie. Nous avons également trouvé un polymorphisme (changement de la séquence nucléotidique de l'ADN), impliquant un changement d'acide aminé, présent chez 8 % des sujets atteints d'autisme et chez 4 % de la population générale. Ce changement semble plus fréquemment transmis de la mère aux garçons autistes que ne le voudrait le hasard. L'ensemble de ces recherches nous indique qu'un gène impliqué dans l'autisme est vraisemblablement localisé sur le chromosome 6 ; nos résultats suggèrent qu'il pourrait s'agir du gène GluR6. Actuellement, nous poursuivons les analyses génétiques et fonctionnelles de ce gène grâce à la participation de nouvelles familles dans notre étude.

L'exploration du chromosome 15

Nous avons utilisé des indices chromosomiques précédemment rapportés dans plusieurs publications scientifiques sur l'autisme afin d'accélérer notre travail pour trouver des gènes associés à l'autisme. Durant plus de 10 ans, des scientifiques ont identifié des individus autistes ayant des anomalies chromosomiques impliquant une région spécifique du bras long du chromosome 15 (15q11-q13).

Ces individus ont des copies supplémentaires (duplications) de cette région. Ces résultats permettent de supposer que ces copies supplémentaires de cette région du chromosome 15 pourraient contribuer au développement de l'autisme (voir *Comment les chromosomes nous aident à trouver des gènes ?*). Par ailleurs, d'autres résultats obtenus par plusieurs équipes Américaines utilisant des approches différentes (analyses de liaison et d'association) suggèrent également que le chromosome 15q11-q13 pourrait contenir un ou plusieurs gènes impliqués dans l'autisme. Nous avons donc décidé d'étudier le chromosome 15 chez les familles participant à notre étude.

L'année dernière, le Dr. Catalina Betancur à l'unité Inserm U513 (laboratoire "Neurobiologie et Psychiatrie") a réalisé des analyses de liaison en utilisant des marqueurs localisés dans la région impliquée dans les duplications du chromosome 15. Nous avons testé 19 marqueurs localisés dans cette région du chromosome 15, dans un échantillon de 55 familles avec 2 enfants atteints et 98 familles avec un seul enfant atteint. Nous avons étudié plus particulièrement des marqueurs génétiques de 4 gènes candidats contenus dans cette région. Il s'agit de 3 gènes codant pour des récepteurs GABA ainsi que le gène codant pour le récepteur alpha 7 cholinergique (le GABA et l'acétylcholine sont des neurotransmetteurs, qui permettent aux cellules du cerveau de communiquer entre elles). Nos résultats ne montrent d'association ou de liaison génétique pour aucun des marqueurs étudiés. En d'autres termes, nous n'avons pas trouvé de marqueurs qui sont vus plus fréquemment chez des individus ayant des troubles autistiques (et qui n'avaient pas de réarrangement chromosomique évident par analyse des chromosomes) que chez les individus non atteints. Ces résultats suggèrent que le gène alpha 7 et les trois gènes du système GABA ne jouent vraisemblablement pas un rôle majeur dans l'autisme chez les familles étudiées. Ce travail fait l'objet d'un manuscrit en cours de rédaction (Betancur et coll., en préparation).

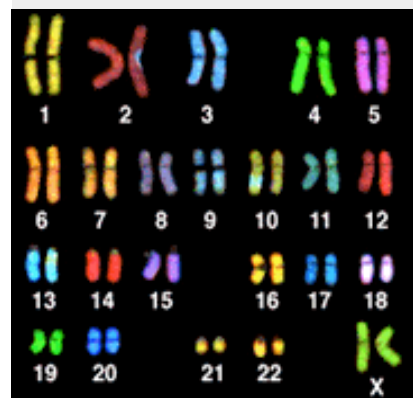
Malgré ces résultats négatifs, il reste la possibilité que ces gènes ne soient pas associés à l'autisme *per se*, mais qu'ils jouent un rôle dans un sous-groupe particulier de patients associé à l'autisme. En effet, au vu de l'implication des récepteurs GABA et

Qu'est-ce qu'un gène ?

Les gènes sont de très petites structures présentes dans presque toutes les cellules du corps. Les gènes sont les instructions ou les plans qui indiquent à notre corps comment croître et se développer, comment construire les protéines nécessaires et donc déterminer les caractéristiques individuelles, comme la couleur des yeux et le groupe sanguin. On estime qu'il existe environ 30 000 gènes chez l'être humain, possédant chacun une instruction dont les cellules du corps ont besoin pour grandir et survivre. Les gènes se présentent par paire (un gène provenant du père et un provenant de la mère) et sont faits de brins de matériel génétique appelé *acide désoxyribonucléique*, ou ADN. Ils s'alignent comme des perles sur une ficelle pour former de plus grandes structures appelées chromosomes. Les troubles génétiques se produisent lorsque l'instruction codée par un gène particulier est modifiée et que le gène ne peut plus assurer sa fonction correctement.

Qu'est-ce qu'un chromosome ?

Tout comme les gènes, les chromosomes se présentent par paires. Chaque cellule de notre corps possède 23 paires de chromosomes (pour un total de 46), dont un membre de chaque paire est hérité de la mère et l'autre du père. Les 22 premières paires (numérotées de 1 à 22) sont appelées *autosomes* et ils déterminent la plupart de nos caractéristiques. La dernière paire représente les *chromosomes sexuels* et ils déterminent si nous serons un homme ou une femme. Les femmes ont deux chromosomes X alors que les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y.



de la sous-unité alpha 7 du récepteur cholinergique dans l'épilepsie, il serait intéressant d'examiner l'association de ces gènes dans le sous-groupe des patients autistes présentant une épilepsie.

Bien que nos résultats soient négatifs, il est assez probable que le bras long du chromosome 15 contient un ou plusieurs gènes impliqués dans l'autisme, du fait des nombreux cas d'anomalies chromosomiques décrites dans cette région en association avec l'autisme. Nous poursuivons donc nos recherches sur cette région chromosomique.

Le gène du transporteur de la sérotonine

La *sérotonine* est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une molécule libérée par les cellules du système nerveux et qui leur permet de communiquer entre elles. Elle se trouve non seulement dans le cerveau mais aussi dans le sang, où l'on peut mesurer sa concentration facilement. Le *transporteur de la sérotonine* est une protéine localisée dans la membrane qui entoure les cellules et qui permet de transporter la sérotonine qui a été libérée vers l'intérieur de la cellule, pour la réutiliser après.

Depuis de nombreuses années, des scientifiques pensent que des altérations du système de la sérotonine pourraient jouer un rôle dans l'autisme. En effet, 30 % des sujets atteints d'autisme ont un taux élevé de sérotonine dans le sang par rapport aux sujets témoins. Notre groupe a également montré que certains apparentés non atteints des sujets autistes (parents et frères/sœurs) présentent également des taux élevés de sérotonine sanguine (Leboyer et coll., 1999, *Biological Psychiatry*). Ces données suggèrent que l'hyper-sérotoninémie peut être considérée comme un *endophénotype*, pouvant servir de marqueur de la susceptibilité génétique à l'autisme, présent non seulement chez les patients mais aussi chez leurs apparentés non atteints (voir plus loin *La recherche clinique : vers une meilleure définition du phénotype*). Par conséquent, les gènes impliqués dans la neurotransmission sérotoninergique sont des bons gènes candidats pour l'autisme.

Deux études ont récemment suggéré que le gène codant pour le transporteur de la sérotonine pourrait être im-

Comment les chromosomes nous aident-ils à trouver les gènes ?

Les recherches génétiques utilisent un grand nombre d'outils et de stratégies différentes pour étudier le matériel génétique (ADN) à l'intérieur de nos cellules, afin de trouver les gènes (voir *Qu'est-ce qu'un gène ?*) responsables des troubles génétiques tels que l'autisme. Plusieurs arguments montrent que l'autisme serait dû à plusieurs gènes qui agiraient ensemble pour causer le syndrome. En réalité, des gènes différents pourraient être responsables de l'autisme dans des familles différentes.

Une des méthodes consiste à étudier les chromosomes (voir *Qu'est-ce qu'un chromosome ?*). L'ADN est contenu dans des structures appelées chromosomes. Nous possédons chacun 46 chromosomes numérotés de 1 à 22, ainsi que deux chromosomes sexuels, X-X pour les femmes et X-Y pour les hommes. Les chromosomes diffèrent par leur taille et par leur motif de rayures ou bandes. Chaque chromosome est divisé en deux sections ou bras. Le bras court est appelé le bras "p" (pour petit) et le bras long est appelé le bras "q". Par exemple, 8p indique le bras court (p) du chromosome numéroté 8. Les rayures ou bandes de chaque bras sont numérotées (8p13). Lorsque nous étudions les chromosomes, par un processus appelé *analyse chromosomique*, nous essayons de déterminer s'il manque ou s'il y a un morceau supplémentaire des chromosomes.

Certains individus n'ont pas le schéma habituel des 46 chromosomes. Parfois, dans l'information d'un ovule ou d'un spermatozoïde, un ou plusieurs chromosomes sont endommagés. Ce dommage peut être : 1) un réarrangement d'un chromosome (une cassure suivie d'un rattachement de morceaux de chromosomes), 2) un morceau supplémentaire ou un chromosome entier supplémentaire, ou 3) l'absence d'un morceau ou d'un chromosome entier. Les chromosomes endommagés peuvent altérer le développement normal en changeant la fonction de centaines de gènes localisés sur la partie de ce chromosome qui est réarrangée, dupliquée ou manquante.

Les réarrangements chromosomiques sont parfois utiles aux chercheurs comme indices pour trouver des gènes. Lorsqu'un certain chromosome est réarrangé chez une personne atteinte d'autisme, il peut exister un gène au niveau de ce réarrangement qui est endommagé ou qui ne fonctionne pas. Ces types de différences chromosomiques ont permis aux scientifiques de découvrir des gènes associés à d'autres troubles génétiques comme la dystrophie musculaire de Duchenne et la neurofibromatose.

pliqué dans la susceptibilité à l'autisme. Néanmoins, trois autres études publiées depuis, effectuées sur d'autres échantillons de familles, n'ont trouvé aucune association entre ce gène et l'autisme.

Afin d'explorer le rôle du gène du transporteur de la sérotonine dans l'autisme, nous avons étudié deux marqueurs (polymorphismes) de ce gène dans un échantillon de 96 familles ayant un ou deux enfants atteints, en prenant en compte leur taux sanguin de sérotonine. Nos résultats ne mettent pas en évidence une association du gène du transporteur de la sérotonine avec l'autisme et confortent les résultats négatifs publiés récemment. En outre, nos résultats n'indiquent pas d'association entre le taux de sérotonine circulante et les polymorphismes du gène du transporteur de la sérotonine. Ces résultats font l'objet d'un article actuellement en cours de publication (Betancur et coll., sous presse, *Molecular Psychiatry*).

Chromosome 7 et autisme

Lorsque notre laboratoire a testé plusieurs marqueurs de tous les chromosomes, par analyse de liaison, nous avons trouvé que le chromosome 7 contenait une des régions candidates. Comme pour les recherches sur le chromosome 15, nous n'avons pas encore identifié un gène associé à l'autisme sur le chromosome 7. Cependant, nous avons restreint nos recherches à une région spécifique, 7q21-q32. Il existe plusieurs indices de la présence d'un gène responsable de l'autisme dans cette région. Le premier est qu'un grand nombre d'équipes de recherche ont trouvé des liaisons à cette région du chromosome 7. Il est très important pour les résultats des recherches génétiques d'être retrouvés et confirmés par plusieurs équipes de recherche à travers le monde avec des patients différents. En outre, les chercheurs ont identifié des familles qui, comme les familles du chromosome 15, ont des réarrangements de cette région du chromosome 7 montrés par analyse

chromosomique. Nous travaillons actuellement pour trouver quel(s) gène(s) dans cette région sont associés à l'autisme.

Par ailleurs, certains résultats laissent penser que cette région du chromosome 7 contiendrait un gène impliqué dans les troubles du langage rencontrés chez les sujets atteints d'autisme et dans leurs familles. Aussi, un consortium international a été créé réunissant 5 groupes travaillant sur la génétique de l'autisme, afin de réunir un très grand nombre de familles ayant au moins 2 enfants atteints d'autisme et tester cette hypothèse. Les groupes participant à cette collaboration sont : l'étude PARIS, *Collaborative Linkage Study of Autism*, Duke University, Mount Sinai School of Medicine et Canadian Collaboration on the Genetics of Autism. Plus de 600 familles ont été ainsi réunies à ce jour, et les résultats devraient être bientôt disponibles.

La recherche clinique : vers une meilleure définition du phénotype

Notre équipe travaille également depuis plus de 10 ans dans un domaine complémentaire de celui de la génétique moléculaire qui est celui de l'amélioration de la définition du phénotype maladie.

En effet, Susan Folstein et Michael Rutter avaient suggéré dès 1977 dans le cadre de leur célèbre étude de jumeaux, que l'entité clinique qui se transmettait dans les familles n'était pas l'autisme, mais probablement un ensemble de particularités cognitives et verbales (difficultés et/ou performances exceptionnelles) qu'il fallait parvenir à identifier pour pouvoir définir avec une plus grande précision le "phénotype" maladie associé à l'autisme (autrement dit, l'expression clinique des différents gènes associés à l'autisme infantile). Dans la mesure où l'autisme infantile est défini par la présence de difficultés dans 3 grands domaines que sont : 1) les troubles de la communication verbale et non verbale, 2) les difficultés sociales et 3) les comportements stéréotypés, nous avons en parallèle avec d'autres équipes anglaises et américaines, recherché chez les parents et les frères et sœurs (apparentés de premier degré) d'enfants autistes, la présence de fonctionnements atypiques dans ces trois domaines. Pour ce faire, nous avons comparé les apparentés de filles atteintes d'autisme infantile à des apparentés de filles atteintes de

trisomie 21. Nous avons montré que comparés aux apparentés de sujets trisomiques 21, les apparentés d'autistes présentaient de meilleures performances dans des épreuves visuo-spatiales et de moins bonnes performances verbales (Leboyer et coll., 1995, *Developmental Neuropsychology*). Nous avons également mis en évidence chez les apparentés des sujets autistes des difficultés dans la réalisation de fonctions dites "exécutives" impliquant des tâches de planification d'action, de flexibilité et de mémoire de travail (Hughes, Plumet et Leboyer, 1999, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*). Actuellement, ces travaux visant à identifier avec une plus grande précision les entités cliniques transmises dans les familles se poursuivent.

A l'affût des progrès

Nous sommes très encouragés par les progrès qui ont été faits sur la génétique de l'autisme, par notre groupe et d'autres au cours des cinq dernières années. Actuellement, nous travaillons avec acharnement pour restreindre les régions des chromosomes 6 et 7 afin d'identifier les gènes spécifiques liés à l'autisme sur ces chromosomes, tout en élargissant également nos recherches sur d'autres chromosomes. Comme nous, vous êtes à l'affût des résultats obtenus dans la compréhension de l'autisme infantile. Au fur et à mesure de l'obtention de nouveaux résultats, nous vous tiendrons au courant de ces nouvelles données.

Les progrès apportent le changement

L'autisme varie énormément d'un individu à l'autre. Comme nous apprenons plus au sujet de la génétique de l'autisme, de nouvelles questions apparaissent qui nécessitent plus de recherches. Par conséquent, de temps à autre nous avons besoin de reprendre contact avec les familles participant déjà aux études afin d'obtenir des informations supplémentaires. Reprendre contact avec les familles signifie habituellement que nous faisons d'importants progrès ! Comme toujours nous essayons d'obtenir des informations supplémentaires le plus facilement et le plus convenablement possible pour les familles et nous apprécions votre soutien. Ces recherches ne seraient pas possibles sans votre aide !

Publications du groupe PARIS

- Leboyer M, Plumet MH, Goldblum MC, Perez-Diaz F, Marchaland C. Verbal versus visuo-spatial abilities in relatives of autistic females. *Developmental Neuropsychology*, 1995, 11, 139-155
- Hughes C, Leboyer M. Executive functions in parents of children with autism. *Psychological Medicine*, 1997, 27, 209-220
- Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M, Gillberg C, Råstam M, Sponheim E, Coleman M, Zappella M, Aschauer H, Van Maldergem L, Penet C, Feingold J, Brice A, Leboyer M. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. Paris Autism Research International Sibpair Study. *Human Molecular Genetics*, 1999, 8, 805-812.
- Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, Feingold J, Mouren-Siméoni MC, Launay J-M. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biological Psychiatry*, 1999, 45, 158-163
- Hughes C, Plumet MH, Leboyer M. Towards a cognitive phenotype for autism: increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1999, 40, 705-718
- Betancur C, Corbex M, Spielwog C, Philippe A, Laplanche JL, Launay JM, Gillberg C, Mouren-Siméoni MC, Hamon M, Giros B, Nosten-Bertrand M, Leboyer M, and the Paris Autism Research International Sibpair Study. Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. *Molecular Psychiatry* (sous presse)
- Philippe A, Guilloud-Bataille M, Martinez M, Gillberg C, Råstam M, Sponheim E, Coleman M, Zappella M, Aschauer H, Penet C, Feingold J, Brice A, Leboyer M, and the Paris Autism Research International Sibpair study. Analysis of ten candidate genes in autism by association and linkage. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatry Genetics section)* (soumis)

Deux nouveaux questionnaires

Dans l'effort de mieux comprendre les différences entre les individus atteints d'autisme, et de faciliter l'identification des gènes, nous avons récemment ajouté deux questionnaires à notre évaluation.

Le premier questionnaire sert à évaluer l'existence des *troubles de langage*, présents ou passés, chez les parents et les frères/sœurs des enfants atteints d'autisme. Comme nous l'avons dit ci-dessus, il semblerait que le chromosome 7 (et peut être d'autres chromosomes aussi) pourrait contenir un gène impliqué dans les troubles de langage chez les enfants autistes et certains membres de leur famille. Les troubles de langage (antécédents de dyslexie, dysorthographe, bégaiement ou trouble de l'articulation) observés chez les apparentés sont moins sévères que ceux présents chez les sujets atteints d'autisme, mais ils pourraient refléter la présence des mêmes gènes de susceptibilité. Afin de faciliter la détection de ces gènes, il est très important pour nous de connaître l'existence des troubles du langage chez les apparentés et d'inclure ces données dans nos analyses. Ce questionnaire permet de rechercher un retard d'acquisition du langage, des difficultés articulatoires et orthographiques et des troubles de l'acquisition de la lecture. Il est court et ne prendra probablement qu'une quinzaine de minutes à compléter.

Le deuxième questionnaire a pour but de nous aider à apprendre plus au sujet des *caractéristiques sociales* spécifiques de votre enfant. Nous vous contacterons bientôt pour vous proposer ces deux questionnaires. Nous vous remercions à nouveau pour votre temps et votre soutien permanent à cette étude.

Les gènes responsables des troubles autistiques seront-ils bientôt trouvés ?

Nous ne pouvons pas prédire si les gènes responsables de l'autisme seront bientôt trouvés. Nous espérons que des gènes associés à l'autisme seront identifiés dans les années à venir. Comme nous l'avons décrit précédemment, les scientifiques de l'étude PARIS et les autres groupes de recherche ont identifié des régions sur différents chromosomes qui contiennent vraisemblablement des gènes responsables de l'autisme. Trouver un gène est habituellement un travail lent et fastidieux ; les intervalles de temps doivent être mesurés en années. Cependant, jamais les efforts et les moyens consacrés à cette recherche n'ont été aussi importants et nous attendons des progrès substantiels dans les mois à venir.

Remerciements

Ces recherches ont reçu le soutien financier de la Délégation de la Recherche Clinique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'Inserm, la Fondation CAN (*Cure Autism Now*), le Ministère de la Recherche (Action Concertée Incitative Jeunes Chercheurs 2000), le Centre National de Génotypage, France Télécom, l'Association Française contre les Myopathies, la Fondation Lilly et la Fondation pour la Recherche Médicale.

Merci !

Nous sommes redevables aux individus et aux membres des familles qui ont généreusement accepté de participer dans nos recherches sur la génétique de l'autisme. Chaque individu et chaque famille participant à notre étude nous aide à mieux comprendre les facteurs génétiques impliqués dans le syndrome autistique. Les avancées scientifiques décrites dans ce bulletin sont possibles uniquement parce que les familles ont gracieusement accepté de participer. Nous espérons continuer à travailler avec vous tous durant les années à venir afin de nous rapprocher de notre but commun et trouver les causes du trouble autistique.

Comment nous contacter

Si vous avez des questions concernant nos recherches et les informations contenues sur ce bulletin, ou si vous souhaitez participer à ces recherches, vous pouvez nous contacter en nous écrivant à l'adresse suivante :

INSERM U513, Faculté de Médecine, 8 rue du Général Sarrail, 94010 Créteil Cedex

Vous pouvez également nous contacter par e-mail, à l'adresse autisme@im3.inserm.fr

Nous sommes en train de finir de réaliser un site Internet, que nous espérons mettre à votre disposition bientôt pour vous informer sur le progrès de nos recherches sur l'autisme.

Changement d'adresse ?

Si vous allez déménager et vous voulez continuer à recevoir des informations sur nos recherches et les prochains numéros de ce bulletin, vous pouvez nous communiquer votre nouvelle adresse en nous écrivant aux adresses ci-dessus.

Participants à l'étude PARIS

FRANCE

Centres cliniques

- **Pr. Marion Leboyer, Dr. Anne Philippe**
Service de Psychiatrie Adulte
Hôpital Albert Chenevier et Henri Mondor
94000 Créteil
- **Dr. Catherine Colineaux, Dr. Nadia Chabane, Véronique Goussé, Marie-Hélène Plumet, Pr. Marie-Christine Mouren-Siméoni**
Consultation spécialisée pour l'autisme
Service de Psychopathologie de l'Enfant et l'Adolescent
Hôpital Robert Debré
75019 Paris
- **Pr. Anne Danion-Grilliat**
Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
- **Dr. Catherine Barthélemy**
Service Universitaire d'Explorations Fonctionnelles et Neurophysiologie en Pédiopsychiatrie
Hôpital Bretonneau
37044 Tours

Laboratoires de recherche

- **Dr. Catalina Betancur, Dr. Bruno Giros**
Inserm U513
Neurobiologie et Psychiatrie
Faculté de Médecine de Créteil
94000 Créteil
- **Dr. Thomas Bourgeron, Stéphane Jamain, Hélène Quach**
Inserm EPI00-21
Génomique Fonctionnelle et Développement
Institut Pasteur
75015 Paris
- **Pr. Alexis Brice, Christiane Penet, Yolaine Pothin, Jacqueline Bou**
Banque d'ADN
Inserm U289
Mécanismes et Conséquences de la Mort Neuronale
Hôpital de la Salpêtrière
75013 Paris
- **Dr. Maria Martinez**
Inserm EMI00-06
Méthodologie Statistique et Epidémiologie Génétique des Maladies Multifactorielles
91034 Evry
- **Pr. Jean-Marie Launay, Pr. Jean-Louis Laplanche**
Laboratoire Central de Biochimie
Hôpital de Lariboisière
75010 Paris
- **Centre National de Génotypage**
91057 Evry

SUEDE

- **Pr. Christopher Gillberg, Dr. Maria Råstam, Dr. Carina Gillberg, Dr. Agneta Nydén, Dr. Henrik Söderström**
Department of Child and Adolescent Psychiatry
Göteborg University
413 45 Göteborg

NORVEGE

- **Dr. Eili Sponheim, Pr. Ola Skjeldal, Dr. Ingrid Spurkland**
Centre for Child and Adolescent Psychiatry
University of Oslo
0319 Oslo

ISRAEL

- **Dr. Nurit Yirmiya**
Department of Psychology
The Hebrew University of Jerusalem, Mount Scopus
91905 Jérusalem
- **Pr. Richard P. Ebstein**
Research Laboratory
S. Herzog Memorial Hospital
91351 Jérusalem

USA

- **Dr. Mary Coleman**
Department of Pediatrics
Georgetown University School of Medicine
Washington, D.C. 20010
- **Dr. Philip L. Pearl**
Children's National Medical Center
The George Washington University School of Medicine
Washington, D.C. 20010
- **Dr. Ira L. Cohen, Dr. John Tsiouris**
New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities
Staten Island, New York 10314

ITALIE

- **Pr. Michele Zappella, Dr. Grazia Menchetti, Pr. Alfonso Pompella**
Divisione di Neuropsichiatria Infantile
Azienda Ospedaliera Senese
53100 Sienne

AUTRICHE

- **Pr. Harald Aschauer**
Department of General Psychiatry
University Hospital
A-1090 Vienne

BELGIQUE

- **Dr. Lionel van Maldergem**
Centre de Génétique Humaine
Institut de Pathologie et de Génétique
6280 Gerpinnes, Loverval