

## Ateliers sur les causes

**Animateur : Peter Szatmari, MD**

**Preneuses de notes : Sharon Smile et Stephanie Patterson**

### Que savons-nous au sujet des causes?

Les causes de l'autisme ne sont pas complètement élucidées, mais nous avons beaucoup appris au cours des dernières années. Tout porte à croire que les TSA sont des troubles biologiques, bien qu'ils soient influencés par l'expérience, notamment par les interventions thérapeutiques et une carence affective extrême. À titre d'exemple, des enfants roumains adoptés qui ont des caractéristiques autistiques les perdent s'ils sont entourés de soins et d'affection.

Les études d'imagerie cérébrale ont permis des avancées majeures dans la compréhension des TSA. Par exemple, de nombreux enfants autistes ont une circonférence crânienne supérieure à celle des autres enfants du même âge. Cette macrocéphalie est probablement due à un excès de substance blanche, le tissu du cerveau qui assure la transmission des messages entre les neurones, formant la substance grise. L'IRM fonctionnelle a également révélé des différences importantes entre la communication locale et la communication longue distance dans le cerveau. La communication longue distance (de l'avant à l'arrière du cerveau) n'est pas aussi efficace chez les autistes.

### Qu'avons-nous appris au cours des dernières années?

Nous avons progressé considérablement dans la compréhension de la génétique des TSA. Les recherches des cinq dernières années ont démontré que les troubles autistiques sont associés à des dizaines de variants structurels rares de l'ADN, appelés variants du nombre de copies (VNC). Les gènes impliqués dans ces VNC ont un objectif commun : ils altèrent la façon dont les neurones communiquent entre eux. Cette observation concorde avec les études d'imagerie cérébrale sur la communication entre les régions du cerveau.

L'existence de rares variants génétiques est bien documentée, mais il y a peu de données sur les modifications géniques plus courantes en tant que facteurs prédisposants. L'épigénétique, processus par lequel le génome est modifié sans altération de l'ADN, peut également jouer un rôle étiologique. Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas prouvé que des facteurs épigénétiques interviennent dans la pathogenèse des TSA, mais les progrès de la technologie permettront d'en apprendre davantage sur ce sujet.

Les facteurs de risque environnementaux suscitent un intérêt croissant. On sait que si une femme prend de l'acide valproïque (antiépileptique) pendant sa grossesse, l'enfant risque davantage d'être autiste. Des données récentes suggèrent que le risque est également accru si la mère, le père ou les deux parents ont plus de 40 ans à la naissance de l'enfant, bien qu'on ignore pourquoi. D'autres rapports incriminent les pesticides; des études récentes indiquent que les personnes vivant à proximité de fermes où on utilise des pesticides organochlorés seraient plus susceptibles de présenter des symptômes d'autisme ou un TSA.

On continue à étudier le rôle des maladies auto-immunes dans l'autisme. Certaines études ont montré que la présence d'une maladie auto-immune dans la famille ou de diabète de type 1 chez un parent prédispose à l'autisme, peut-être à cause des effets sur le fœtus en développement, même si le mécanisme causal n'est pas connu. Les complications de la grossesse et de l'accouchement font l'objet de nouvelles études qui visent à évaluer si un faible poids à la naissance favorise l'apparition de TSA.

Pourquoi la recherche sur les causes est-elle importante?

Il est maintenant évident qu'une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents peut mener à des progrès au chapitre des traitements. Par exemple, il y a de fortes associations entre les TSA et le syndrome de Rett ainsi que le syndrome du chromosome X fragile. Des chercheurs s'emploient à corriger les anomalies moléculaires qu'on retrouve dans le syndrome du chromosome X fragile et le syndrome de Rett. Une fois que l'énigme des anomalies biochimiques aura été percée, on peut s'attendre à des découvertes révolutionnaires dans le domaine des TSA.

### Points de vue des participants

## Qu'est-ce que nous voulons savoir? Quelles sont les questions à résoudre? Que reste-il à découvrir?

Plusieurs sujets isolés ou interreliés ont été proposés au cours des séances de l'avant-midi et de l'après-midi : neurones miroir (qui interviennent dans l'imitation), sous-groupe d'autistes accusant un retard mental ou des déficits sensoriels, concept d'une famille de phénotypes (le fait que d'autres troubles, notamment la schizophrénie, relèvent du même mécanisme génétique), notion d'hétérogénéité étiologique selon laquelle chaque catégorie de TSA aurait des causes différentes, modèle systématique de TSA et chronologie du développement.

Les participants ont été unanimes à reconnaître la nécessité de changer la façon dont la recherche est conçue et utilisée. Par exemple, la recherche est habituellement animée par la curiosité, mais il faut une recherche appliquée interdisciplinaire, couvrant une diversité de branches et de troubles. Une telle approche nécessiterait des stratégies de construction de modèles plus complexes permettant de fractionner le phénotype TSA en ses composantes quand on étudie les causes. Aucun élément d'information ne doit être négligé quand il s'agit d'élucider les mécanismes, à condition de comprendre parfaitement d'où nous sommes partis et où nous en sommes aujourd'hui.

Les participants ont mentionné que l'étude des facteurs génétiques devrait continuer d'être prioritaire, étant donné que les TSA relèvent de multiples facteurs, dont des facteurs environnementaux, l'exposition à des toxines et la manipulation de l'environnement épigénétique (la fécondation *in vitro*, entre autres). Ils ont signalé la nécessité de réglementer l'utilisation des découvertes génétiques; par exemple, les tests prénatals ne doivent pas être employés pour la détection d'anomalies génétiques chez le fœtus. Ils ont suggéré que les chercheurs examinent l'hérédité entre les familles et à l'intérieur des familles et découvrent pourquoi les cas de TSA sporadiques touchent tant de familles.

Le groupe a aussi souligné l'importance de diffuser la bonne information au sujet des nouvelles découvertes sur les causes. La transmission des connaissances prend ici toute sa valeur, car l'information risque d'être mal comprise si elle n'est pas expliquée correctement et clairement. Il faut également aider les familles à interpréter les résultats des recherches, c'est-à-dire à enrichir leurs connaissances en sciences et en santé pour alléger l'anxiété et la peur devant la maladie de leurs enfants.

Autres suggestions :

- Plus de recherches sur le profil et le tableau clinique différent de l'autisme chez les filles (peut-être que la prédisposition génétique et la pathogenèse ne sont pas les mêmes que chez les garçons)
- Accent sur les causes possibles des TSA parmi divers groupes culturels ou ethniques
- Regard sur les maladies qui accompagnent souvent les TSA pour voir si l'association fournit des indices sur les causes
- Recherche de dénominateurs communs au sein de populations
- Surveillance accrue afin de déterminer des causes environnementales possibles
- Évaluation de la « charge de toxines » chez les mères plus âgées et des répercussions possibles sur le nouveau-né

Les participants aux ateliers ont établi leurs thèmes prioritaires :

- Génétique
- Environnement
- Interactions gènes-environnement
- Notion de transmission des connaissances : communiquer la bonne information aux parents et réduire la méfiance au sein de la collectivité.
- Recherche sur les différences entre les personnes autistes (par opposition à des comparaisons entre malades et témoins)
- Approche multidisciplinaire

### AXES DE RECHERCHE

- Surveillance des femmes durant la grossesse
- Suivi de population et études sur l'incidence chez des grappes d'individus
- Épigénétique
- FIV / âge des parents comme facteurs de risque
- Groupes culturels, ethniques, régionaux, médicaux

Merci à Stephanie Patterson et Sharon Smile, étudiantes au programme de formation en recherche sur l'autisme, qui ont pris des notes durant ces ateliers.