

## Autisme : un « interrupteur » prénatal

Dans des modèles animaux, ce trouble neurodéveloppemental a été prévenu par une injection de diurétique avant la mise bas. Des essais cliniques se poursuivent.

LE MONDE SCIENCE ET TECHNO | 10.02.2014 à 17h38 • Mis à jour le 15.03.2017 à 09h43 | Par Sandrine Cabut (journaliste /sandrine-cabut/)



Un enfant autiste regarde derrière une chaise au Centre de conseils de l'autisme dans la ville d'Amman. ALI JAREKJI/REUTERS

L'autisme pourrait-il être traité avant la naissance ? La question semble aberrante, d'autant que ce trouble de la communication et de la socialisation n'est pas repérable in utero. Il n'est même que rarement diagnostiqué avant l'âge de 3 ans. Mais des travaux menés sur des souris suggèrent qu'un niveau anormalement élevé de chlore dans les neurones fœtaux au moment de l'accouchement serait déterminant dans l'apparition de l'autisme.

### PARI

L'équipe du professeur Yehezkel Ben-Ari, directeur de recherche émérite à l'Institut de neurobiologie de la Méditerranée (Inserm), dont l'article est publié dans *Science* du 7 février, montre aussi qu'une injection précoce d'un diurétique, le bumétanide, peut prévenir ces troubles. Pour les chercheurs français, ces résultats fondamentaux valident le bénéfice qu'ils avaient observé avec ce médicament chez une soixantaine de jeunes autistes.

En commençant cet essai clinique, ils n'avaient pas de preuve que les neurones des autistes sont trop chargés en chlore. C'était un pari, fondé notamment sur leurs propres découvertes concernant la maturation cérébrale et le fonctionnement du neurotransmetteur GABA.

« Dans le cerveau en développement ou lésé (par un traumatisme, une épilepsie...), les concentrations intraneuronales de chlore sont très élevées. Et quand c'est le cas, les effets du GABA, en principe une inhibition des neurones, sont inversés », expliquait le professeur Ben-Ari lors de la publication de l'essai, en décembre 2012.

Normalement, la chute du taux de chlore dans les neurones et la transition – appelée « switch » – d'un effet excitateur à un effet inhibiteur du GABA se font au moment de l'accouchement, sous contrôle de l'hormone ocytocine.

Pour vérifier ce qu'il en est dans l'autisme, l'équipe française a travaillé sur deux modèles murins, l'un génétique (syndrome du X fragile), et l'autre induit par un médicament, le valproate de sodium.

### UN ESSAI SUR 80 ENFANTS AUTISTES

Chez ces rongeurs, le taux de chlore dans les neurones reste élevé après la naissance et même à l'âge adulte, expliquent les auteurs dans *Science*. Un état réversible : une injection de bumétanide aux souris gestantes avant la mise bas prévient l'apparition de troubles du comportement autistiques

dans la descendance. Inversement, en bloquant l'action de l'ocytocine chez des souris normales gestantes, des comportements autistiques ont été induits dans leur progéniture. Les chercheurs, qui ont fondé une start-up, Neurochlore, mènent un essai complémentaire chez 80 enfants autistes, en France et en Espagne.

« *Ce sont des travaux intéressants, concordants avec nos propres recherches sur l'ocytocine* », commente la professeure Angela Sirigu (Centre de neurosciences cognitives, Lyon), contributrice au supplément « Science & médecine ». En 2010, son équipe avait montré qu'une administration en spray de cette hormone améliore les contacts sociaux des autistes.

Mais tout le monde n'est pas convaincu. Dans un article d'actualité de la revue *Nature*, des spécialistes émettent des réserves sur ces travaux. « *L'étude clinique rapportait des effets extrêmement faibles sur les sujets les moins autistes ; elle a laissé sceptique la communauté internationale*, insiste de son côté le professeur Laurent Mottron (université de Montréal), clinicien et chercheur sur l'autisme. *Quant aux résultats actuels, ils ne concernent pas l'autisme, mais deux conditions, le syndrome de l'X fragile et la prise de valproate pendant la grossesse, qui peuvent prédisposer à l'autisme. Ce biais de présentation est très gênant.* »

## ORIGINE PRÉCOCE

Face aux critiques, M. Ben-Ari souligne que le modèle animal du X fragile est « *le plus utilisé au monde pour l'autisme* », et s'estime prudent. « *Nos résultats cliniques ont été confirmés en double aveugle, mais ils ne suffisent pas pour déterminer dans quelles populations le médicament serait le plus efficace, d'où les études complémentaires* », ajoute-t-il.

Tous les spécialistes s'accordent sur l'origine précoce de l'autisme, pendant la vie intra-utérine et/ou la période postnatale. De multiples facteurs, génétiques et environnementaux, sont impliqués, dont le poids relatif n'est pas facile à apprécier.

Une revue publiée en 2004 suggérait ainsi que les injections d'ocytocine utilisées pour déclencher le travail pourraient être un facteur de risque d'autisme. Plus récemment, une étude portant sur une vaste base de données américaine (*Jama Pediatrics*, octobre 2013) soulève aussi l'hypothèse d'un lien entre l'induction de l'accouchement et l'autisme. Mais ses conclusions ne font pas l'unanimité. Une autre équipe américaine pointe un risque d'autisme multiplié par 2 à 4 chez les prématurés (*The Journal of Pediatrics*, janvier 2014).

## ÉQUILIBRE SUBTIL

« *Plusieurs équipes, dont celle de Ben-Ari, ont montré que l'accouchement est un événement crucial dans l'autisme, mais il y en a d'autres, pendant la grossesse et même après la naissance* », résume Angela Sirigu, qui insiste sur les effets multiples de l'ocytocine et l'équilibre subtil du système.

« *Cette hormone, poursuit-elle, est produite massivement durant l'accouchement et la lactation. C'est aussi une sorte de tampon pour pallier les effets du stress, et une molécule de l'attachement maternel, qui augmente lors de contacts peau à peau. Il a été établi que les animaux séparés tôt de leur mère, et qui n'ont pas eu de contact avec elle, ont des problèmes d'attachement et un système ocytocinergique défaillant.* »

En Norvège, les chercheurs misent sur l'étude d'une cohorte constituée à partir de tous les enfants nés dans le pays entre 1999 et 2009 et diagnostiqués autistes. « *Nous étudions des facteurs génétiques et d'environnement, et le calendrier des événements. Il faut garder l'esprit ouvert*, estime le professeur Camilla Stoltenberg, qui dirige l'Institut norvégien de santé publique. *Nous nous intéressons plus particulièrement aux infections prénatales, aux réactions immunologiques, aux facteurs nutritionnels et aux toxines environnementales.* » Cette approche a déjà permis de montrer qu'une supplémentation en acide folique au début de la grossesse réduit significativement le risque d'autisme.