Le parcours de chercheur de Thomas Bourgeron est un peu à l'image de la science, fait de tâtonnements. D'ailleurs, pour lui, « *La science, c'est un peu comme un horizon, lorsqu'on croit l'atteindre, il y en a toujours un autre derrière* ». Qui eût cru que ce biologiste qui commença sa carrière en étudiant les mitochondries de la pomme de terre finirait par devenir découvreur des gènes de l'autisme ! Quand il le raconte, son parcours a pourtant une certaine logique voire une forme de destinée. Avec un père psychanalyste, devenir généticien de l'autisme, c'était « *boucler la boucle* ». Dès sa thèse, il intègre un centre de recherche de l'hôpital Necker, celui d'Arnold Munnich, et travaille sur les maladies mitochondriales. Il fait ainsi le pont entre les plantes et les êtres humains. Car on ne le sait peut-être pas mais à l'échelle de la cellule, l'homme et la patate ont quelques points communs. C'est à l'Institut Pasteur, le laboratoire de l'Université Paris 7 où il est d'ailleurs devenu Professeur, que Thomas Bourgeron obtient un poste de chercheur. Il se penche d'abord sur les chromosomes sexuels X et Y et travaille sur l'infertilité masculine. Et puis, il identifie un gène candidat à l'époque pour la schizophrénie. Il avait ainsi mis le pied dans la génétique des maladies psychiatriques. Trois ans après avoir initié ce domaine de recherche, il identifiait les premières mutations impliquées dans l'autisme avec l'Unité de génétique humaine et fonctions cognitives qu'il dirige.

Thomas Bourgeron ou la génétique de l'autisme

En traquant les gènes de l'autisme et autres troubles psychiatriques, et ce depuis 2003, année de découverte du premier gène impliqué dans l'autisme, celui qui dirige le laboratoire « Génétique humaine et fonctions cognitives » de l'Institut Pasteur n'en a pas fini de percer le mystère de l'origine de ce syndrome. Il n'en a pas moins permis de faire des petits pas dans sa compréhension, qui laissent présager un futur pas de géant dans sa thérapeutique.

A NOTER
Thomas Bourgeron sera présent au Colloque médical de l'Unapei **le jeudi 16 janvier à l'Espace Saint-Martin** (Paris 3e), colloque qui a pour thème " Déficience intellectuelle : le diagnostic et ses conséquences sur l'accompagnement "
(Voir Agenda p. 49)

Quelle est la portée de votre découverte d'un gène de l'autisme en 2003 ?
En 2003, nous identifions pour la première fois des mutations altérant deux gènes du chomosome X chez des frères dont l'un était atteint d'autisme, l'autre du syndrome d'Asperger. Ces gènes codent chacun une protéine, les neuroligines 3 et 4, impliquées dans le fonctionnement des synapses, qui permettent la transmission d'informations entre les neurones. Ce n'était pas pour autant qu'on avait trouvé LE gène de l'autisme. Mais on a ouvert là une piste, celle de la voie synaptique. A partir de là, nous avons déroulé le fil d'Ariane et découvert très rapidement chez d'autres enfants d'autres gènes codant les neuroligines, SHANK2 puis SHANK3. Dans tous les cas, il s'agit de la même voie biologique, celle dont la fonction est de faire le lien entre les neurones. Plusieurs mutations de gènes codant des neuroligines ont depuis été identifiées chez d'autres patients. Ces altérations sont cependant toujours différentes d'une famille à l'autre et n'ont été retrouvées que chez très peu de patients. A ce jour, plus de 200 gènes ont été impliqués dans l'autisme. On a presqu'un gène muté pour un enfant. D'ailleurs, c'est ce qui est compliqué dans la génétique de l'autisme, il n'y pas un mais des autismes, pas un mais des gènes impliqués, pas une mais des manifestations du syndrome sur le plan clinique. Cette hétérogénéité fait qu'on ne comprend pas encore l'ensemble des atteintes génétiques associées à l'autisme. Mais ces découvertes ont déjà permis de prouver que des facteurs génétiques étaient bien en cause dans certaines formes d'autismes. Ce n'est que depuis 2007, quand le consortium Autism Genome Project, qui réunit une cinquantaine d'équipes aux Etats-Unis et en Europe, a identifié un quatrième gène associé à l'autisme, un gène qui code la Neurexine1, une protéine qui se lie avec les neuroligines sur la face pré synaptique des neurones, que nous avons commencé à être pris au sérieux.

Quel est le rôle de ces gènes ?
Nous nous sommes intéressés justement à l'architecture du paysage génétique. C'est là qu'interviennent les neurobiologistes : expliquer comment s'expriment les protéines. Les neuroligines sont des protéines exprimées à la surface d'un neurone post synaptique qui se lient à des protéines exprimées à la surface d'un neurone pré synaptique, les neurexines. Cet assemblage joue un rôle clé dans la formation et le fonctionnement des synapses. La synapse favorise ou tempère la diffusion de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre. Et un bon fonctionnement du système nerveux dépend de l'équilibre entre les synapses excitatrices et inhibitrices. Or les neuroligines jouent un rôle déterminant pour établir cet équilibre. Pour démontrer le fonctionnement des protéines et voir quel était leur effet sur le comportement, nous avons conçu des souris génétiquement modifiées. L'une était privée de la neuroligine 4 et a présenté des problèmes dans les interactions sociales. L'autre avec un gène SHANK2 muté a présenté des problèmes plus sévères

Une équipe pluridisciplinaire

L'Unité de recherche « Génétique humaine et fonctions cognitives » est loin d'être focalisée sur l'étude des gènes et rassemble des disciplines scientifiques très diverses. Au début de la chaîne, « il y a un travail énorme à mener en amont d'évaluation clinique des patients ». C'est celui d'une équipe clinique, des psychiatres, qui reçoivent les personnes avec autisme, leurs familles et qui essaient d'évaluer quel est le type d'autisme et quels sont les troubles du patient (hyperactivité, troubles du sommeil...) avant leur entrée dans le protocole. Cette étude est celle de Richard Delorme, à l'hôpital Robert Debré à Paris, de Marion Leboyer à l'hôpital Chenevrier-Mondor à Créteil. Puis, il y a les généticiens, qui passent au crible l'ADN et traquent les gènes impliqués. Vient ensuite le travail des neurobiologistes qui s'occupent de l'aspect cellulaire. Sans compter le lien que fait Roberto Toro avec l'imagerie cérébrale, une observation du cerveau croisée avec les données génétiques. Il y a aussi dans l'équipe, Elodie Ey, une spécialiste mondiale de la vocalisation animale, en l'occurrence celle des souris, car les souris émettent des ultra-sons et on peut étudier leur communication.

de stéréotypie, d'interaction sociale, d'hyperactivité, des comportements similaires à ceux du syndrome humain. Ces découvertes sont fondamentales et nous avons déjà commencé à tester des molécules qui amélioreraient par exemple l'hyperactivité.

Sur quoi portent vos recherches aujourd'hui ?

Maintenant, nous pouvons séquencer le génome et faire une analyse génétique complète pour pouvoir traquer les anomalies. Mais nous sommes loin de nous limiter à la génétique comme nous ne nous restreignons pas à l'autisme. Nous nous intéressons aussi à d'autres pathologies de l'enfant, notamment celles liées au langage comme la dyslexie. Qu'est-ce qui dans le paysage génétique va jouer ? Qu'y a-t-il de commun à ces pathologies ? Quels mécanismes neuronaux sont impliqués par l'architecture génétique ? Nous travaillons depuis quelques années avec le groupe d'Alexandra Benchoua à I-Stem* afin d'obtenir des neurones des patients à partir de cellules souches. Car les modèles animaux ne nous permettaient pas de modéliser l'impact des mutations sur le fonctionnement très complexe des neurones.

Quelle peuvent être les retombées thérapeutiques de ces recherches fondamentales ?

Cribler des molécules, agir sur les neurones, c'est un horizon à long terme. La validation scientifique des découvertes prend beaucoup de temps. En attendant, cela fait peut-être moins rêver mais nous pouvons contribuer à améliorer la vie des patients et de leurs proches. Par exemple, en 2008, nous avons identifié des mutations du gène ASMT qui code une enzyme de synthèse de la mélatonine. Ce déficit en mélatonine pourrait expliquer en partie l'origine des troubles du sommeil dont souffrent près de 60 % des personnes avec autisme. D'ailleurs, plusieurs études récentes montrent que la prise de mélatonine réduit leurs troubles du sommeil. Il y a aussi la piste du diagnostic, notamment chez les très jeunes enfants, dès les premiers signes d'autisme. Les tests génétiques pourraient être harmonisés avec les connaissances les plus récentes. Ces tests permettraient de mieux diriger les patients vers des thérapies qui leur soient plus adaptées. Ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

Quelles sont vos difficultés, notamment pour financer toutes ces recherches ?

Nous manquons cruellement de moyens, surtout si on veut être à la hauteur de la recherche internationale de l'autisme. Aujourd'hui, je suis titulaire de la chaire de biologie intégrée de l'autisme créée par la Fondation FondaMental grâce au soutien de la Fondation Bettencourt Schueller en collaboration avec l'Institut Pasteur et l'Université Diderot. Mais cela ne finance qu'une partie des travaux. Mon gros problème, c'est de trouver des postes de chercheurs pour les doctorants, post-doctorants. Bac + 12 ou 13 ans et malgré le fait que ce soit eux qui produisent les résultats de la recherche, ils n'ont toujours pas de poste stable. Cela me révolte.

A ce propos, que pensez-vous du volet recherche du dernier plan autisme ?

Sincèrement, ce n'est pas avec 500 000 euros, dont on n'a pas vu la couleur d'ailleurs, que l'on peut travailler. Je trouve que ce point 4 du plan autisme est à la limite de l'injuriant. Il aurait mieux fait de ne pas exister. D'ailleurs, c'est encore le point de vue de certains psychiatres, que nos recherches ne doivent pas avoir d'incidence sur la thérapie. On estime qu'il y a plus de 300 000 personnes atteintes d'autisme en France et le plan n'est pas à la mesure de ce que nous devrions faire pour améliorer le diagnostic, les soins et l'intégration des personnes avec autisme. C'est frustrant car beaucoup de gens ont la volonté, l'énergie et les compétences pour relever ce défi. ●

Propos recueillis par M. S.

* Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques.