

Paris, le 04 mai 2017

## Information presse

### Autisme et déficiences intellectuelles : la communication entre les neurones mise en cause

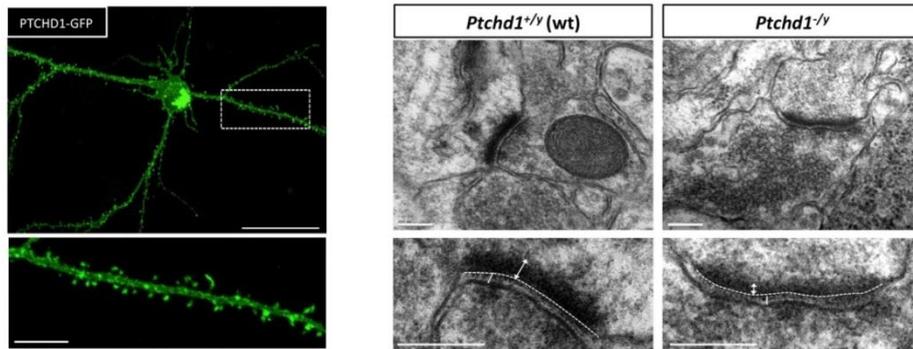
Une étude collaborative internationale, coordonnée par Frédéric Laumonier (Unité 930 « Imagerie et Cerveau » Inserm/ Université de Tours) et Yann Héroult de l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (Inserm/ CNRS/ Université de Strasbourg), apporte des données nouvelles et originales sur le rôle physiopathologique des zones de contact entre les neurones dans certains troubles cérébraux. L'étude révèle que la mutation d'un des gènes impliqués dans les déficiences intellectuelles et l'autisme entraîne un dysfonctionnement au niveau des synapses, structures essentielles pour la communication neuronale. Les travaux sont parus le 18 avril 2017 dans la revue [Molecular Psychiatry](#).

L'autisme et les déficiences intellectuelles (DI) sont des troubles psychiatriques apparaissant principalement au cours de la période du développement cérébral et qui persistent souvent à l'âge adulte. On constate chez les personnes atteintes d'autisme des incapacités à établir des interactions sociales et à communiquer, des troubles du comportement ; en outre les sujets ayant une DI présentent des difficultés de compréhension, de mémoire et d'apprentissage. Si les origines sont encore mal connues, on sait désormais qu'une part significative d'entre elles sont associées à des mutations génétiques.

Au cours du développement du cerveau, la formation des synapses est indispensable pour les fonctions cérébrales comme la mémoire et l'apprentissage. Les synapses sont les zones de contact entre les neurones, assurant la connexion et la propagation de l'information entre eux. Certaines sont inhibitrices et d'autres excitatrices, pour permettre la mise en place de réseaux neuronaux fonctionnels. Or, des mutations d'un gène nommé *PTCHD1* (Patched Domain containing 1), localisé sur le chromosome X et qui permet l'expression d'une protéine potentiellement impliquée dans le fonctionnement des synapses, ont récemment été identifiées chez des garçons atteints des troubles cités précédemment. Ces mutations entraînent la perte d'expression du gène.

Afin de valider l'implication des mutations du gène *PTCHD1* dans les troubles de l'autisme et des DI, Yann Héroult et ses collaborateurs ont créé un modèle murin n'exprimant plus le gène *PTCHD1*. Ils ont observé chez ces animaux des défauts importants de mémoire, ainsi que des symptômes significatifs d'hyperactivité confirmant ainsi l'implication du gène dans l'autisme et les DI. Des études menées en parallèle par l'équipe de Frédéric Laumonier ont permis, d'une part, de montrer que la protéine PTCHD1 était présente au niveau des synapses excitatrices et, d'autre part, de déceler chez ces mêmes souris, des modifications au niveau des synapses. Ces altérations de la structure et de l'activité synaptique dans les réseaux neuronaux excitateurs sont particulièrement significatives dans une région au centre du cerveau appelée l'hippocampe. Cette région joue un rôle majeur dans les processus cognitifs, notamment la mémoire et la formation de nouveaux souvenirs.

Des anomalies génétiques impactant la structure ou de la fonction de ces synapses constituent une cible physiopathologique dans l'autisme et la DI. Dans ce cadre, ces travaux définissent une nouvelle « maladie » des synapses causée par une mutation du gène *PTCHD1*. Ce dysfonctionnement apparaît au cours du développement du système nerveux central et est associé aux déficiences intellectuelles et à l'autisme. La compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ces troubles neuro-développementaux, notamment grâce à l'étude d'organismes modèles, est essentielle pour améliorer les stratégies thérapeutiques.



A gauche : vue au microscope confocale d'un neurone avec zoom sur les prolongements et les terminaisons synaptiques, en vert, les protéines codées par le gène *PTCHD1*, très présentes dans les synapses  
A droite : vue au microscope électronique de jonctions synaptiques issues de l'hippocampe de cerveau d'un souris témoin (*Ptchd1<sup>+/y</sup>*) et d'une souris mutée (*Ptchd1<sup>-/y</sup>*), anomalie chez la souris mutée : diminution de l'espace entre les synapses et de l'épaisseur membranaire (zone foncée)

## Sources

### **Ptchd1 deficiency induces excitatory synaptic and cognitive dysfunctions in mouse**

DC Ung<sup>1,2,20</sup>, G Iacono<sup>3,20</sup>, H Méziane<sup>4,20</sup>, E Blanchard<sup>1,5,6</sup>, M-A Papon<sup>1,2</sup>, M Selten<sup>7</sup>, J-R van Rhijn<sup>7</sup>, R Montjean<sup>8,9,10,11</sup>, J Rucci<sup>8,9,10,11</sup>, S Martin<sup>12</sup>, A Fleet<sup>13</sup>, M-C Birling<sup>4</sup>, S Marouillat<sup>1,2</sup>, R Roepman<sup>14,15</sup>, M Selloum<sup>4</sup>, A Lux<sup>4</sup>, R-A Thépault<sup>1,2</sup>, P Hamel<sup>13</sup>, K Mittal<sup>16</sup>, JB Vincent<sup>16</sup>, O Dorseuil<sup>8,9,10,11</sup>, HG Stunnenberg<sup>3</sup>, P Billuart<sup>8,9,10,11</sup>, NN Kasri<sup>7</sup>, Y Hérault<sup>4,17,18,19,21\*</sup> and F Laumonnier<sup>1,2,21\*</sup>  
<sup>°</sup> co-premiers auteurs; \* co-derniers auteurs

1. University François-Rabelais, Tours, France;
2. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U930, Tours, France;
3. Department of Molecular Biology, Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands;
4. PHENOMIN, Institut Clinique de la Souris (ICS), CNRS, INSERM, University of Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden, France;
5. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U966, Tours, France;
6. Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France;
7. Department of Cognitive Neuroscience, Department of Human Genetics, Radboudumc, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen, The Netherlands;
8. Institut Cochin, 24 rue du Fg St Jacques, Paris, France;
9. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1016 Paris, France;
10. Centre National de la Recherche Scientifique, UMR8104, Paris, France;
11. University Paris Descartes, Paris, France;
12. Centre National de la Recherche Scientifique, Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Université Côte d'Azur, Valbonne, France;
13. Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada;
14. Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands;

15. Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands;
16. Molecular Neuropsychiatry & Development (MiND) Lab, Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada;
17. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, University of Strasbourg Illkirch, France;
18. Centre National de la Recherche Scientifique, UMR7104, Illkirch, France;
19. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U964, Illkirch, France, IGBMC-CNRS UMR7104–INSERM U964, 1 rue Laurent Friès, BP 10142, Illkirch Cedex 67404, France

## **[Molecular Psychiatry](#)**

### **Contact chercheur**

#### **Frédéric Laumonier**

Chargé de recherche Inserm

« Imagerie Et Cerveau », Unité 930 (Inserm/ Université de Tours)

[frederic.laumonier@univ-tours.fr](mailto:frederic.laumonier@univ-tours.fr)

02 47 36 60 62

### **Contact presse**

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)