

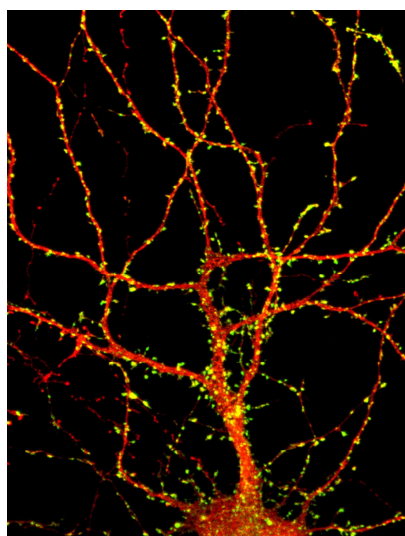
Communiqué de presse

**ATTENTION : INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU
JEUDI 4 SEPTEMBRE 2014, 20H, HEURE DE PARIS**

Paris | 4 septembre 2014

Autisme : SHANK, un gène indicateur de sévérité

Grâce à une vaste étude menée sur près de mille patients autistes, les chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'université Paris Diderot et la Fondation FondaMental sont parvenus à cartographier l'incidence et l'impact clinique de certaines mutations génétiques sur les capacités cognitives et intellectuelles des patients. Les mutations affectant le gène SHANK3 se révèlent ainsi les plus sévères et concerneraient plus d'un enfant sur 50 avec autisme et déficience intellectuelle. Ces résultats sont publiés dans la revue *Plos Genetics*, le 4 septembre 2014.



L'autisme est un trouble du développement neurologique qui apparaît avant l'âge de trois ans. Il se caractérise par un handicap dans la communication sociale, ainsi que par des intérêts restreints et répétitifs invalidants. Ce syndrome touche environ une personne sur cent et les manifestations cliniques sont très différentes d'un patient à l'autre.

Depuis 2003, les chercheurs de l'équipe de Thomas Bourgeron (unité de Génétique humaine et fonctions cognitives - Institut Pasteur / CNRS / Université Paris Diderot), en partenariat avec l'équipe du Pr Marion Leboyer (Inserm, Université Paris-Est-Créteil, AP-HP, Fondation FondaMental) ont mis en évidence l'origine génétique de l'autisme en découvrant plusieurs gènes associés à ce syndrome complexe. En particulier, ce sont les gènes de la famille SHANK (SHANK1, SHANK2 et SHANK3) qui sont impliqués dans le développement et le fonctionnement des circuits neuronaux, et plus précisément dans la formation des synapses (points de contact et de communication entre les neurones).

Si ces gènes étaient associés à l'autisme, on connaissait mal la fréquence des mutations et leurs impacts au niveau clinique. Dans cette vaste étude portant sur mille patients autistes et leur famille, les chercheurs prouvent aujourd'hui que les mutations sur les gènes SHANK sont plus fréquentes chez les patients que ce qui était suggéré jusqu'à présent. Ils établissent une description précise des caractéristiques cliniques de chaque sous-groupe de patients, selon les mutations (par exemple : délétions, duplications, translocations) qui affectent les gènes SHANK1, SHANK2 ou SHANK3.

SHANK3 : un gène majeur pour l'autisme

L'analyse moléculaire d'une des plus larges cohortes concernant ce syndrome a permis de constater que les porteurs d'une mutation sur SHANK3 représentent 2 à 3% des autistes avec déficience intellectuelle, ce qui révèle SHANK3 comme étant l'un des gènes majeurs responsables de l'autisme. En effet, plus d'une centaine de gènes ont été associés à l'autisme, mais pour l'immense majorité, chaque gène ne concerne que peu de patients.

Des mutations déterminant la sévérité des atteintes

Une corrélation a pu être établie par les chercheurs entre les mutations des gènes SHANK, le degré de sévérité de l'atteinte et les caractéristiques physiques des patients. Ainsi, on constate que les patients dont le gène SHANK3 est muté, ont un QI plus faible que le sous-groupe SHANK2, qui lui-même a un QI plus faible que le sous-groupe SHANK1. De plus, d'autres signes cliniques peuvent être associés (hypotonie, retard ou absence de langage, malformations mineures ...) ; certains enfants vont même régresser dans leur développement.

Les mutations non héritées

En établissant les arbres généalogiques des familles et de leur génome, les chercheurs ont pu constater que les mutations les plus sévères des gènes SHANK n'étaient pas héritées, mais étaient apparues *de novo* chez des patients dont les parents n'en étaient pas porteurs.

Ces études détaillées du gradient de sévérité des patients associé à l'étude de leur génome vont permettre d'affiner le rôle d'autres variants génétiques impliqués dans les différentes formes de troubles autistiques. Ces résultats devraient également participer à établir des diagnostics plus fins et ainsi à mieux cibler les futurs traitements. Les prochaines étapes de cette recherche sur l'autisme sont d'étudier les neurones dérivés des cellules des patients, d'identifier des molécules permettant de restaurer les fonctions neuronales et d'initier les premiers essais cliniques basés sur cette connaissance.

Cette étude a reçu un financement de la Fondation Bettencourt-Schueller, la Fondation Orange, la Fondation FondaMental, The Conny Maeve Charitable Foundation et la Fondation Cognacq-Jay, ainsi que de Tarifold.

Illustration : Microscopie d'un neurone. Le marquage jaune montre les synapses. © Institut Pasteur

Source

Meta-Analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments, *Plos Genetics*, 4 septembre 2014. <http://www.plosgenetics.org/doi/pgen.1004580>

Claire S Leblond(1,2,3), Caroline Nava(4,5,6), Anne Polge(7), Julie Gauthier(8), Guillaume Huguet(1,2,3), Serge Lumbroso(7), Fabienne Giuliano(9), Coline Stordeur(1,2,3), Christel Depienne(4,5,6), Kevin Mouzat(7), Dalila Pinto(10), Jennifer Howe(11), Nathalie Lemièrre(1,2,3), Christelle C Durand(1,2,3), Jessica Guibert(1,2,3), Elodie Ey(1,2,3), Roberto Toro(1,2,3), Hugo Peyre(12), Alexandre Mathieu(1,2,3), Frédérique Amsellem(1,13,14), Maria Rastam(15), I. Carina Gillberg(16), Gudrun A Rappold(17), Richard Holt(18), Anthony P Monaco(18), Elena Maestrini(19), Pilar Galan(20), Delphine Heron(21,22,23), Aurélia Jacqueline(21,22), Alexandra Afenjar(21,22,23), Agnès Rastetter(4,5,6), Alexis Brice(4,5,6), Françoise Devillard(24), Brigitte Assouline(25), Dominique Bonneau(26,27), Beatrice Regnault(28), Diana Zelenika(29), Marc Delepine(29), Mark Lathrop(29), Damien Sanlaville(30), Caroline Schluth-Bolard(30), Patrick Edery(30), Laurence Perrin(31), Anne Claude Tabet(31), Michael J Schmeisser(32), Tobias M Boeckers(32), Mary Coleman(33), Daisuke Sato(11), Peter Szatmari(11), Stephen W Scherer(11), Guy A Rouleau(34), Catalina Betancur(5,35,36), Marion Leboyer(14,37,38,39), Christopher Gillberg(16,40), Richard Delorme(1,2,3,13,14\$), Thomas Bourgeron(1,2,3,14\$*)

1 Institut Pasteur, Human Genetics and Cognitive Functions Unit, Paris, France

2 CNRS URA 2182 Genes, Synapses and Cognition, Institut Pasteur, Paris, France

3 University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Human Genetics and Cognitive Functions, Paris, France

4 INSERM U975 - CRICM, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), CNRS 7225 - CRICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

5 Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, Paris, France

6 UMR_S 975, Paris, France

7 Laboratoire de Biochimie, CHU Nîmes, Nîmes, France

8 Center of Excellence in Neuroscience of the Université de Montréal (CENUM), Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), and Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

9 Department of Medical Genetics, Nice Teaching Hospital, Nice, France

10 Departments of Psychiatry and Genetics and Genomic Sciences, Seaver Autism Center, The Mindich Child Health & Development Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

11 The Centre for Applied Genomics and Program in Genetics and Genome Biology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

12 Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique, École Normale Supérieure, CNRS, EHESS, Paris, France

13 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Robert Debré Hospital, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Paris, France

14 FondaMental Foundation, Créteil, France

15 Department of Clinical Sciences in Lund, Lund University, Lund, Sweden

16 Gillberg Neuropsychiatry Centre, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden
17 Institute of Human Genetics, Heidelberg University, Heidelberg, Germany
18 Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, UK
19 Department of Biology, University of Bologna, Bologna, Italy
20 Nutritional Epidemiology Research Unit, INSERM U557, INRA U1125, CNAM, University of Paris 13, CRNH IdF, Bobigny, France
21 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique et de Cytogénétique, Unité fonctionnelle de génétique clinique, Paris, France
22 Centre de Référence "Déficiences intellectuelles de causes rares", Paris, France and Groupe de Recherche Clinique "Déficience intellectuelle et autisme", UPMC, Paris, France
23 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Hôpital Armand Trousseau, Service de Neuropédiatrie, Paris, France.
24 Genetics Department, Hôpital Couple-Enfant, Grenoble, France
25 CADIPA, Centre de Ressources Autisme Rhône-Alpes, Saint Egrève, France
26 INSERM U771 and CNRS UMR 6214, Angers, France
27 Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France
28 Eukaryote Genotyping Platform, Genopole, Institut Pasteur, Paris, France
29 Centre National de Génotypage, Evry, France
30 Hospices Civils de Lyon, CHU de Lyon, Genetics department, and Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, Claude Bernard Lyon I University, Bron, France
31 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert Debré, Département de Génétique et de Cytogénétique, Paris, France
32 Institute for Anatomy and Cell Biology, Ulm University, Ulm, Germany
33 Foundation for Autism Research, Sarasota, Florida, USA
34 Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada
35 INSERM U952, Paris, France
36 CNRS UMR 7224, Paris, France
37 INSERM U955, Psychiatrie Génétique, Créteil, France
38 Université Paris Est, Faculté de Médecine, Créteil, France
39 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital H. Mondor and A. Chenevier, Département de Psychiatrie, Créteil, France
40 Institute of Child Health, University College London, London, UK
\$ Shared last authorship
* Corresponding author.

Contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

Myriam Rebeyrotte – presse@pasteur.fr – 01 45 68 81 01
Marion Doucet – presse@pasteur.fr – 01 45 68 89 28
Nadine Peyrolo – presse@pasteur.fr – 01 45 68 81 47