

Il s'agit ici d'un travail très en amont sur un modèle murin. Bien des résultats de ce type dans d'autres domaines de la médecine, y compris en neurologie, n'ont pas encore fait la preuve de leur pertinence chez l'humain. Espoir mais prudence.

Un composé réduit les comportements « autistiques » chez la souris en augmentant la sociabilité et en refrénant les comportements répétitifs

Communiqué de presse de NIMH – 25 avril 2012

Des chercheurs des National Institutes of Health (Institut National de la Santé, ndt: l'Inserm américain) ont fait régresser, chez la souris, des comportements évoquant deux des trois critères de l'autisme. Selon cette équipe, un composé expérimental appelé GRN-529 a fait augmenter les interactions sociales et diminuer les comportements stéréotypés d'auto-toilettage chez une lignée de souris qui présentent habituellement de tels comportements « autistiques ».

Le GRN-529 fait partie d'un groupe de principes actifs, déjà à l'essai chez des personnes avec un syndrome apparenté à l'autisme, qui inhibent l'activité d'un sous-type d'un récepteur cérébral du neurotransmetteur glutamate. Bien que les résultats sur le cerveau des souris ne soient pas souvent transposables chez l'Homme, selon ces chercheurs le fait que ces composés soient déjà en essai clinique pour des troubles proches renforce les arguments en faveur de la pertinence de cette piste.

« Nos résultats permettent d'envisager une stratégie visant à développer un seul traitement ciblant plusieurs symptômes, » explique Jacqueline Crawley l'Institut national américain de la santé mentale (NIMH). *« De nombreux cas d'autisme sont le résultat de mutations de gènes qui contrôlent un processus continu – la formation et la maturation des synapses, les connexions entre les neurones. Si les anomalies de ces connexions ne sont pas permanentes, les symptômes principaux de l'autisme pourraient être traités avec des médicaments. »*

Pr Crawley, Jill Silverman et leurs collègues à NIMH et chez Pfizer Worldwide Research and Development à Groton dans le Connecticut ont publié un article sur cette étude le 25 avril dernier dans la revue Science Translational Medicine.

« Ces nouveaux résultats chez la souris confortent les recherches financées par le NIMH visant à découvrir des traitements efficaces contre les symptômes cardinaux de l'autisme chez l'Homme », selon le directeur de cet organisme, le Dr Thomas R. Insel. *« L'autisme a été souvent considéré uniquement comme un trouble relevant de la rééducation, nous pouvons désormais l'aborder comme un trouble potentiellement sensible aux traitements biomédicaux. »*

L'équipe de Crawley s'est appuyée sur des indices provenant de résultats antérieurs qui suggéraient que les inhibiteurs du récepteur mGluR5 pourraient réduire les symptômes de l'autisme. Cette famille de principes actifs – des composés proches du GRN-529 utilisé dans l'étude chez les souris – fait l'objet d'essais cliniques chez des patients atteints de la forme génétique la plus fréquente de retard mental et de troubles du développement, le syndrome de l'X-fragile, dont environ le tiers des personnes atteintes présentent aussi un trouble du spectre de l'autisme.

Pour tester leur hypothèse, les chercheurs ont étudié les effets du GRN-529 sur une lignée de souris consanguines qui présentent habituellement des comportements évocateurs de l'autisme. Comme les enfants avec autisme, ces souris BTBR interagissent et communiquent moins fréquemment entre elles et se livrent à des comportements répétitifs – le plus souvent en se toilettant durant des périodes exceptionnellement longues.

L'équipe a trouvé que lorsque les souris BTBR recevaient des injections de GRN-529 elles se toilettaient moins souvent de façon répétitive et passaient plus de temps à aller à la rencontre d'une souris inconnue en lui reniflant le nez.

De plus, le GRN-529 a presque entièrement supprimé les sauts répétitifs chez une autre lignée de souris.

« Ces lignées de souris consanguines ressemblent, sur le plan comportemental, aux personnes avec autisme dont les bases génétiques sont inconnues, c'est à dire environ ¾ des personnes atteintes, » remarque Crawley. *« Compte tenu des coûts financiers et émotionnels que l'autisme impose aux familles,*

aux écoles et aux services de santé, nous espérons que les études de ce type puissent faire émerger les médicaments nécessaires pour traiter les symptômes spécifiques de ces troubles. »

Résumé de l'article :

La médecine a longtemps considéré que les troubles neurodéveloppementaux comme l'autisme et le syndrome de l'X-fragile n'étaient pas curables, l'hypothèse étant que les dysfonctionnements cérébraux étaient immuablement fixés bien avant le diagnostic. Des résultats récents, démontrant que des mutations de gènes qui régulent la formation continue et la maturation des synapses seraient la cause de nombreux cas d'autisme, interrogent cette affirmation. Des essais cliniques d'antagonistes du récepteur métabotropique au glutamate 5 (mGluR5), qui module la neurotransmission excitatrice, sont actuellement en cours dans le syndrome de l'X-fragile, une cause majeure du retard mental d'origine génétique. Environ 30 % des patients atteints du syndrome de l'X-fragile répondent aussi aux critères diagnostiques de l'autisme. Par analogie, nous avons émis l'hypothèse que le récepteur mGluR5 serait une cible potentielle d'intervention dans l'autisme. Nous avons utilisé des souris BTBR T+tf/J (BTBR), un modèle reconnu présentant un phénotype comportemental pertinent et stable des trois symptômes diagnostiques de l'autisme - interactions sociales atypiques, troubles de la communication et comportements répétitifs - pour explorer l'efficacité un modulateur allostérique négatif sélectif du mGluR5, le GNR-529. Le GRN-529 a réduit les comportements répétitifs de trois cohortes de souris BTBR à des doses qui n'induisaient aucune sédation lors d'évaluations de leurs déplacements en champ libre. De plus, les mêmes doses non sédatives ont réduit les sauts stéréotypés spontanés qui caractérisent une autre lignée de souris consanguines, C58/J. En outre, le GRN-529 a fait partiellement régresser le manque de sociabilité chez les souris BTBR sur certains paramètres de l'approche sociale et des interactions sociales réciproques. Ces résultats soulèvent la possibilité qu'une intervention pharmacologique à cible unique puisse permettre d'atténuer de multiples symptômes de l'autisme.

Silverman, J.L., Smith, D.G., Rizzo, S.J.S., Karras, M.N., Turner, S.M., Tolu, S.S., Bryce, D.K., Smith, D.L., Fonseca, K., Ring, R.H. & Crawley, J.N. (2012). Negative allosteric modulation of the MGlur5 receptor reduces repetitive behaviors and rescues social deficits in mouse models of autism. *Science Translational Medicine*, 4(131).