➤ L'autisme est une pathologie neuro-développementale touchant près de 1 enfant sur 100 dans le monde. Par les traumatismes et les conséquences sociales qu'il engendre, il constitue aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique. Cliniquement, l'autisme se caractérise principalement par des déficits de communication et d'interactions sociales associés à des comportements répétitifs et des centres d'intérêts restreints. On parle de troubles du spectre autistique (TSA) pour rendre compte de la diversité des symptômes caractérisant cette pathologie. Fondé sur des observations réalisées chez l'homme, un modèle de l'autisme, par une exposition prénatale de rongeurs (rats et souris) au valproate de sodium, a été obtenu et validé. À partir de ce modèle, des mécanismes qui concernent aussi bien le fonctionnement des réseaux neuronaux que les propriétés des neurones permettant de rendre compte de certains TSA, ont été proposés. Ce modèle est également largement utilisé dans les études précliniques qui ont pour but de tester des thérapies potentielles contre les TSA. ◀

L'autisme

Les troubles du spectre autistique

Les premières descriptions cliniques de l'autisme par Léo Kanner, remontent aux années 1940 [1] ; il parle alors de « troubles autistiques du contact affectif » ; les symptômes majeurs étaient l'extrême isolation de soi et une farouche résistance à tout changement. L'autisme a été alors rattaché à la schizophrénie infantile, jusqu'aux années 1970-1980, date à laquelle ces deux pathologies ont été clairement séparées [2]. La classification moderne de l'autisme apparaît en 1979 à la suite d'une étude épidémiologique menée sur une population d'enfants autistes par Wing et Gould [3]. Il en est ressorti que tous partageaient une

Les modèles animaux d'étude de l'autisme

Le modèle « valproate »

Jean-Louis Bossu, Sébastien Roux

Institut des neurosciences
cellulaires et intégratives (INCI),
associé à l'Université Louis
Pasteur, 5, rue Blaise Pascal,
67000 Strasbourg, France.
jlbossu@inci-cnrs.unistra.fr

triade de déficiences caractérisée par des troubles des interactions sociales, de la communication, des comportements stéréotypés et des centres d'intérêt restreints. Après cette étude, le DSM-III (*diagnostic and statistical manual*, troisième édition) [4] introduit le terme de trouble envahissant du développement (TED), mettant en valeur la nature développementale de ce groupe de troubles, le différenciant ainsi du groupe des états psychopathologiques (comme la schizophrénie ou les troubles maniaco-dépressifs). L'étude de l'ensemble des TED a ainsi permis d'établir un degré de sévérité de l'autisme, associé ou non à un retard mental, en y incluant les enfants atteints du syndrome d'Asperger¹. Cependant, en 2013, cette classification change, selon la cinquième édition du DSM (DSM-V) [5] : on ne parle plus alors de TED mais de troubles du spectre autistique (TSA). Le diagnostic est alors établi selon deux critères uniques : des altérations des comportements socio-communicatifs et la présence de centres d'intérêts restreints accompagnés d'activités stéréotypées associées à des anomalies dans le traitement des informations sensorielles. Les symptômes doivent être présents dès la petite enfance, mais ils peuvent également se manifester lorsque, pour l'enfant, la demande sociale excède ses limites de compétences. Les symptômes doivent également limiter et handicaper la vie au quotidien. Avec le DSM-V, sont également évalués le besoin d'accompagnement, la présence d'un déficit intellectuel et de désordres neurologiques associés (troubles du langage, de l'humeur, du sommeil, épilepsie, etc.).

¹ Une forme d'autisme, dite de haut niveau.

Étiologie de l'autisme

L'autisme est une pathologie neuro-développementale ayant des conséquences psychologiques graves. Le comportement maternel ou paternel n'est pas responsable de l'autisme de l'enfant, son origine est fortement liée à des facteurs génétiques ainsi que d'autres facteurs de risques environnementaux [6-8]. L'étiologie de l'autisme reste actuellement extrêmement complexe et inconnue. Dans 5 à 10 % des cas, il existe une comorbidité associée à une autre pathologie, telle que le syndrome de Down ou de l'X fragile. On parle alors d'autisme syndromique. Mais pour la grande majorité des cas, il n'est pas possible d'en identifier clairement les origines et on parle alors d'autisme non syndromique [9].

L'implication de facteurs purement génétiques a été démontrée par la comparaison du taux de transmission des TSA chez des jumeaux homozygotes et dizygotes. Les gènes en cause actuellement répertoriés codent, entre autres, des protéines impliquées directement et indirectement dans la transmission synaptique et le développement neuronal [6]. Si ces causes génétiques semblent difficilement expliquer à elles seules la survenue des TSA chez l'enfant, il semblerait que celle-ci soit due à une prédisposition génétique, associée à des facteurs environnementaux touchant la mère lors de sa grossesse. Parmi ces facteurs environnementaux, on peut citer les métaux lourds, les pesticides et des composés organiques volatils. D'autres facteurs, tels que le stress maternel et certaines substances pharmacologiques, comme le valproate de sodium (VPA), prescrites pendant la grossesse, sont également des facteurs de risque [7-9].

Neuropathologie de l'autisme

L'autisme est lié à un développement anormal du cerveau qui conduit à une mosaïque de manifestations comportementales inadaptées. On peut penser que, soit l'ensemble du développement du cerveau est perturbé de la vie fœtale à l'adolescence, soit que ce sont uniquement certaines zones du cerveau dont le développement est affecté. Ces perturbations conduiront par la suite, selon les cas, à une altération en cascade du développement et du fonctionnement d'autres structures qui sont interconnectées.

Une modification de la croissance du cerveau a été rapportée chez les patients autistes avec une période de croissance plus importante chez les patients entre 2 et 4 ans, suivie d'une croissance normale ou réduite, conduisant, à l'âge adulte, à un cerveau de volume normal ou plus petit [10]. Parmi les structures qui présentent une atrophie, on trouve ainsi, entre autres, l'amygdale (en relation avec l'anxiété) [11] et le striatum (en relation avec les stéréotypies) [12].

Les études *post-mortem* réalisées sur les cerveaux de patients autistes suggèrent qu'il existe une dérégulation du développement cortical conduisant, par exemple, à une réduction de la taille et du nombre de neurones pyramidaux ainsi qu'à une lamination² irrégulière. Ces observations peuvent rendre compte des déficits dans les interactions sociales, des problèmes dans la genèse et l'intégration des émotions, ainsi que d'une sensorialité anormale que l'on observe chez les patients

souffrant de TSA [13]. Un développement anormal du cervelet, souvent associé à une perte de cellules de Purkinje³, est également fréquemment décrit. Le cervelet étant impliqué dans l'apprentissage moteur et la coordination motrice, cela peut rendre compte de certains déficits moteurs observés chez certains patients autistes. De plus, le cervelet étant également impliqué dans la perception de l'environnement, son dysfonctionnement pourrait être à l'origine de certains comportements autistiques. Certains auteurs proposent également que le cervelet pourrait guider la maturation de certaines structures cérébrales et influencer le développement cognitif [13, 14]. D'un point de vue fonctionnel, les études d'imagerie montrent à la fois des zones cérébrales hyper-connectées et hypo-connectées [15].

Toutes ces informations provenant des études menées chez l'homme sont à la fois complexes et difficiles à interpréter. Elles ont été réalisées sur un nombre restreint d'individus dont l'âge est un critère à prendre en compte. Aussi, pour tenter de mieux comprendre les anomalies neuro-développementales responsables des comportements autistiques, des modèles animaux, qui reproduisent certains d'entre eux, ont été développés.

Un modèle animal de l'autisme

Quelle que soit l'espèce animale, un modèle d'étude de l'autisme doit répondre à certaines conditions majeures pour sa validation : (1) avoir la même étiologie (validité de construction) ; (2) avoir les mêmes symptômes (isomorphie des symptômes) ; et (3) répondre de la même manière que l'humain aux traitements existants (validité prédictive). Cependant, l'étiologie de l'autisme est encore mal connue, et, en l'absence de traitement efficace sur l'ensemble des patients, la validité d'un modèle animal dans ces conditions se fonde, en général, sur l'isomorphie symptomatologique. Ces modèles doivent donc présenter les deux critères de diagnostic de l'autisme : un déficit d'interactions sociales et de communication, ainsi que la présence de comportements stéréotypés.

Parmi les modèles fréquemment utilisés, on retrouve des modèles de souris transgéniques chez lesquelles sont mutés ou invalidés différents gènes connus pour être impliqués dans la pathologie chez l'homme (mutations TS1/TS2 du gène codant un canal calcique de type L, responsables du syndrome de Timothy, *FMR1*

² Formation des couches corticales.

³ La cellule de Purkinje est l'élément central du réseau synaptique du cortex cérébelleux (cortex du cervelet) : de nombreuses cellules du cervelet se projettent sur les cellules de Purkinje.

Figure 1. L'exposition prénatale au VPA induit des comportements de types autistiques. **A.** Des souris gestantes (E 12,5) de souche CD1 sont injectées par voie intrapéritonéale avec soit une solution de valproate de sodium (VPA), soit avec une solution saline. Les stéréotypies et la préférence sociale sont comparées entre les portées VPA et les portées salines. Les résultats obtenus pour deux portées de souris VPA sont montrés. Seuls les mâles ont été testés. **B.** Préférence sociale mesurée grâce au test des trois chambres. La souris placée dans le compartiment central choisit de se déplacer soit vers un compartiment où elle peut être en contact avec un objet (droite), soit vers un compartiment où elle est en contact avec une congénère (gauche). On mesure ainsi l'indice de préférence sociale. On note que les souris des deux portées VPA (VPA1 et VPA 2) ont un indice de préférence sociale inférieur aux souris contrôles (ctrl) : elles ne montrent pas de préférence pour l'une de leurs congénères par rapport à l'objet. **C.** Pour l'étude des stéréotypies, les souris sont placées dans une cage contenant de la sciure et sont observées et filmées pendant cinq minutes. Le nombre de toilettages, d'ébrouements, le nombre et la durée des enfouissements (la souris gratte la sciure) sont évalués. On note une augmentation significative du nombre d'enfouissements pour la portée VPA 1 et une augmentation significative du temps d'enfouissement pour la portée VPA 2. Pour les deux portées, le nombre d'ébrouements est augmenté de façon significative. Certaines différences entre les portées proviennent probablement du fait que les deux portées de souris ont des fonds génétiques différents.

[*fragile X mental retardation 1*], *SHANK3* [*SH3 and multiple ankyrin repeat domains*], etc.) (validité de construction et isomorphisme des symptômes). Des modèles de rongeurs obtenus par exposition *in utero* à des facteurs à risques, tels que certains polluants, des perturbateurs endocriniens, une dérégulation immunitaire, le stress maternel et des substances pharmacologiques sont également disponibles [16] (isomorphie des symptômes).

L'un des modèles de rongeurs les plus couramment utilisés, et que nous allons décrire, reste le modèle valproate (ou modèle VPA). Il

présente à la fois une validité de construction, un isomorphisme des symptômes et une certaine validité prédictive.

Le modèle valproate chez les rongeurs

Un modèle fondé sur des observations cliniques

Le valproate de sodium (VPA) est un anti-épileptique largement prescrit car il permet de traiter certains

types d'épilepsies résistantes aux autres types de médications. L'utilisation de VPA pendant le premier trimestre de grossesse est cependant associée non seulement à des malformations infantiles, mais il augmente également d'un facteur 4 le risque d'avoir un enfant autiste. Le lien entre utilisation de VPA pendant la grossesse et autisme a été clairement démontré en 2013 [17]. Cet effet serait lié à l'action tératogène du VPA, notamment mais pas seulement, lors de la période de fermeture du tube neural du fœtus.

À la suite de ces observations chez l'homme [18], dès 1996, des études ont été menées afin d'évaluer l'effet de l'injection par voie intrapéritonéale de VPA (Figure 1A) chez le rat ou la souris après 12-13 jours de gestation (période correspondant à la fermeture du tube neural chez le rongeur), et dès 2005, il fut montré que cette exposition prénatale au VPA induisait des comportements autistiques sur la descendance [19].

Le modèle VPA : isomorphisme des symptômes

Chez les rongeurs, l'exposition prénatale au VPA induit des déficits d'interactions sociales directes et indirectes (interactions entre individus, préférence sociale) – un exemple illustrant les effets du VPA sur la préférence sociale est présenté dans la Figure 1B –, de communications (anomalies de vocalisations), une inflexibilité cognitive (réponse à la nouveauté) et des mouvements stéréotypés (toilettages, ébrouements, enfouissements, etc.) – un exemple des effets du VPA sur les comportements d'enfouissement des souris traitées au VPA est illustré Figure 1B –, qui sont à l'image des TSA chez l'homme [19, 20]. Certaines pathologies régulièrement associées aux TSA, comme un retard de développement (apprentissage de la marche et du langage), des déficits moteurs (mauvaise coordination motrice, problèmes de démarche, dyspraxie, etc.), une altération de l'intégration sensorielle (mauvaise transformation des sensations en perception), des perturbations du sommeil, et une dérégulation du système neuro-immunitaire sont également décrits dans le modèle VPA de rongeurs. Elles se caractérisent par un retard de croissance (déficit pondéral, une ouverture des yeux plus tardive), un retard dans le développement de la discrimination olfactive et une mauvaise discrimination olfactive, une mauvaise coordination motrice, une sensibilité à la douleur altérée, une amplification des peurs, une perturbation de l'architecture du sommeil, et une dérégulation du système immunitaire [19-21].

Validité prédictive du modèle VPA

Chez les patients autistes, une thérapie comportementale précoce associée à des sollicitations sensorielles et motrices permet d'atténuer les TSA. Plusieurs études réalisées chez les rongeurs traités au VPA et élevés après la naissance dans un environnement enrichi, soumis à des stimulations multisensorielles, ont montré une réduction des comportements stéréotypés, de l'hyperactivité et de l'anxiété et une amélioration des comportements sociaux [22].

Mécanismes d'action du VPA

Bien qu'une association entre VPA et survenue de TSA ait été montrée, les mécanismes par lesquels l'exposition au VPA pendant la gestation induit des comportements de types autistiques chez l'homme et les

rongeurs ne se sont pas totalement connus. Le VPA est un inhibiteur des histone désacétylases (HDAC). Il est donc susceptible de perturber la modulation de la transcription de certains gènes et plusieurs études ont montré que le VPA pouvait, par cette voie, induire des comportements de types autistiques chez la souris. En effet une hyper-acétylation transitoire des histones H3 et H4, induite par le VPA, est associée aux comportements « autistiques » apparaissant après la naissance. En revanche, l'exposition *in utero* au valpromide, un analogue du VPA dépourvu d'effet inhibiteur sur les HDAC, ne présente pas d'effet [23]. Chez la souris, le VPA et un inhibiteur des HDAC agissent sur la transcription de gènes codant des protéines impliquées dans la synaptogenèse, comme SHANK1 et 3, ou les Neuroligines [19]. Chez l'homme, des mutations de ces gènes sont à l'origine de TSA [24]. Le VPA, par son action sur les HDAC, pourrait donc également être à l'origine des altérations neuroimmunes qui sont retrouvées chez certains patients autistes [21]. Une inhibition des HDAC, pendant une période critique du développement embryonnaire du cerveau, apparaît donc contribuer à l'étiologie de l'autisme. On ne peut cependant exclure que d'autres mécanisme d'action du VPA au cours de la période prénatale peuvent être à l'origine des comportements de type autistique observés chez les rongeurs. À noter que le VPA a un impact, indirect ou direct, sur le fonctionnement de voie de signalisation impliquées dans la différenciation et le développement neuronal, l'établissement des réseaux neuronaux, et dans la synthèse et la dégradation du GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux [20].

Le modèle VPA, source de connaissances des TSA

VPA et altérations neuroanatomiques

Les études neuroanatomiques réalisées chez les rongeurs modèles de l'autisme ont permis de confirmer et de préciser des observations obtenues chez l'homme. Des régions, comme le néocortex et le système limbique, sont altérées chez les animaux traités avant la naissance par le VPA. La morphologie de certains neurones du cortex, de l'hippocampe, de l'amygdale, du striatum et du cervelet est également modifiée [16,20]. Le lien entre ces multiples anomalies neuroanatomiques observées chez ces animaux et la mosaïque de comportements de « type autistiques » que l'on identifie et leurs équivalents chez les personnes autistes reste cependant à déterminer. Les régions du cerveau touchées par le VPA chez les rongeurs sont également sources d'altérations chez l'homme, comme le cortex somato-sensoriel, impliqué dans le traitement des informations sociales, le cortex préfrontal,

Phénotypes des rongeurs VPA	Signes cliniques chez les patients autistes
Comportements de types « autistiques »	Troubles du spectre autistique (TSA)
Diminution de la préférence sociale Diminution du nombre d'explorations à caractère social Augmentation du délai pour engager un contact social Diminution des comportements de jeux Diminution des vocalisations	Déficits persistants de la communication et des interactions sociales
Augmentations des comportements stéréotypés (toilettages, enfouissements, ébrouements, etc.) Inflexibilité cognitive	Mouvements stéréotypés Insistance sur l'adhésion inflexible à des habitudes
Comportements associés	Pathologies associées à l'autisme
Augmentation de la locomotion	Hyperactivité
Augmentation de la mémoire lors d'un conditionnement à la peur	Peurs accrues
Augmentation de l'anxiété	Anxiété
Diminution de la sensibilité à la douleur Mauvaise discrimination olfactive	Hypo ou hyper-réactivité à des entrées sensorielles
Retard dans le développement moteur et problèmes de coordination	Troubles moteurs (coordination des mouvements, démarche, etc.)
Modifications de l'architecture du sommeil	Perturbations du sommeil
Altération neuro-immunitaire	Inflammation, augmentation des réponses immunitaires

Tableau 1. Modèles rongeurs VPA et troubles du spectre autistique : isomorphisme des symptômes.

Autisme et balance excitation/inhibition

De nombreuses observations ont conduit à l'idée que certains cas d'autisme pourraient être dus à une augmentation du rapport excitation/inhibition dans les structures qui contrôlent la sociabilité, les sensations, les émotions et la mémoire [27, 28]. L'origine d'un tel déséquilibre peut être multiple, comme la perte de neurones inhibiteurs et une

dans la planification et la coordination des activités, et le cervelet, dans l'apprentissage et la coordination motrice et les processus cognitifs et psychoaffectifs [20]. Un bon nombre de ces fonctions sont altérées chez les patients autistes.

Autisme, dimorphisme sexuel et modèle VPA

Chez l'homme, les TSA sont plus fréquents chez les garçons que chez les filles (dans un rapport de 4 garçons pour 1 fille). La prévalence de l'autisme chez les enfants qui ont été exposés au VPA durant la grossesse est pourtant identique chez les filles et chez les garçons. Chez les rongeurs exposés au VPA durant la gestation, des phénotypes de type autistique sont retrouvés aussi bien chez les mâles que chez les femelles. Plusieurs études récentes montrent cependant que chez les rongeurs traités au VPA, certaines structures du cerveau ne sont pas altérées chez les femelles et certaines anomalies comportementales sont plus prononcées chez les mâles que chez les femelles [20]. Notre équipe [25] et une autre équipe [26] ont montré que la perte des cellules de Purkinje du cervelet est beaucoup plus importante chez les souris mâles traitées que chez les femelles. Une comparaison des effets de l'exposition prénatale au VPA chez les rongeurs mâles et femelles devrait donc être une source d'informations importantes concernant les mécanismes qui sous-tendent les TSA.

Théories sur l'origine des TSA et modèles VPA

Plusieurs théories existent pour expliquer les origines des TSA. Deux d'entre elles ont été établies en partie sur la base des observations faites à partir des modèles de rongeurs VPA. L'une concerne une dérégulation de la balance excitation/inhibition dans les réseaux neuronaux, l'autre est celle du *monde intense* fondée sur une extrême excitabilité et plasticité des réseaux neuronaux.

moindre efficacité de ces neurones à exercer leur effet inhibiteur dans les réseaux neuronaux. Cette altération de leur efficacité peut être induite par exemple par une concentration intracellulaire en ions chlorures trop élevée. En effet, au cours de la maturation des neurones, la concentration intracellulaire en ions chlorures (via l'activité de transporteurs spécifiques) diminue. Le neurotransmetteur GABA, qui influence la perméabilité membranaire aux ions chlorures, est ainsi excitateur pour les neurones immatures et devient inhibiteur pour les neurones matures [28]. La persistance de neurones immatures (présentant donc une concentration intracellulaire d'ions chlorures élevée) pour lesquels le GABA reste excitateur serait à l'origine de certains TSA (Figure 2). Dans le modèle des rongeurs traités au VPA, ce défaut de régulation de concentration intracellulaire en ions chlorures a été mis en évidence dans l'hippocampe et dans le cervelet, deux structures importantes dans le développement des TSA [29, 30].

Autisme et théorie du monde intense

Des études réalisées sur de jeunes rongeurs exposés au VPA ont montré que certaines structures du cerveau, comme le cortex somato-sensoriel, le cortex préfrontal et l'amygdale, sont hyperconnectées, hyperactives et hyperplastiques chez ces animaux. Ces observations ont conduit le groupe de Markram [31] à proposer que l'autisme était la conséquence d'un « syndrome du monde intense ». La présence de tels circuits neuronaux hyperfonctionnels, qui deviendraient autonomes avec

Figure 2. Une dérégulation de la balance excitation/inhibition suite à une dérégulation du gradient d'ions chlorures pourrait être à l'origine de certains des troubles du spectre autistique. Les neurones immatures ont une concentration intracellulaire en ions chlorures élevées, due à une activité importante du transporteur NKCC1. Le GABA qui ouvre des canaux perméables aux ions chlorures est alors excitateur (le flux d'ions chlorures est sortant). En revanche, les neurones matures ont une concentration intracellulaire faible en ions chlorures (le gradient est inversé), due à l'activité importante du transporteur KCC2. Le GABA est alors inhibiteur (le flux d'ions chlorures est entrant). Ce phénomène développemental est appelé *switch* GABA excitateur/inhibiteur (ligne du haut). En présence de valproate, certains neurones restent immatures et le GABA dépolarisant. Cette dérégulation de *switch* GABA pourrait être responsable de certains TSA (ligne du bas). NKCC1 : Na-K-Cl cotransporter ; KCC2 : K-Cl co-transporter.

de grandes capacités de mémorisation, conduirait à une perception, une attention et une mémoire exacerbées chez les sujets autistes (Figure 3).

Modèle VPA et études pré-cliniques

Les modèles de rongeurs VPA sont largement utilisés pour les études pré-cliniques de traitement des TSA. Certains composés rétablissent la balance excitation/inhibition. Le plus connu d'entre eux est le bumétanide, un antidiurétique qui permet de restaurer le gradient d'ions chlorures dans les neurones restés immatures et la fonction inhibitrice du GABA. Le bumétanide améliore non seulement les comportements autistiques chez les animaux traités au VPA, mais également chez les sujets autistes [32]. La nématine et l'agmatine, qui agissent sur le versant excitateur en bloquant les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate, restaurent, quant à eux, les comportements sociaux et atténuent les stéréotypies chez les souris VPA. Les modèles VPA ont également confirmé les effets bénéfiques de l'ocytocine contre les TSA. Certains agents anti-oxydants et neuro-protecteurs sont également capables d'atténuer les comportements autistiques des souris traitées. Ils pourraient représenter des candidats potentiels afin d'atténuer les TSA chez l'homme [20].

Les limites du modèle VPA

Il convient tout d'abord de rester prudent quant à l'établissement d'une corrélation entre les TSA observés chez l'homme et les déficits d'interactions sociales et les stéréotypies induites par le VPA chez les rongeurs. Considérant la grande diversité des traits de la pathologie et de ses causes, le modèle des rongeurs traités au VPA pourrait ne rendre compte que des cas d'autisme induits par une exposition à des agents tératogènes, comme les inhibiteurs d'HDAC. L'impact de l'exposition au VPA chez les animaux femelles n'est pas clairement établi, et est encore le sujet de nombreuses controverses. Il est enfin surprenant que les comportements de type autistique observés chez les rongeurs résultent uniquement d'une exposition au VPA dans d'une fenêtre de temps de gestation très brève.

Conclusion

Chez l'homme, le VPA, via son action tératogène, représente un facteur de risque dans l'autisme. Les modèles

Troubles du spectre autistique : un monde intense et aversif

Circuits neuronaux hyper-fonctionnels et hyper-plastiques

Hyper-réactivité et autonomie
des réseaux neuronaux

Hyper-mémorisation
Résistance à l'extinction

Exagération des émotions, des peurs, de l'anxiété

Monde intense et aversif

Comportements répétitifs
et rituels

Isolement social

Figure 3. Autisme et théorie du monde intense.

Cette théorie se fonde sur l'observation, dans les modèles de rongeurs traités au VPA, d'une augmentation de la réactivité et de la capacité d'apprentissage (plus de mémorisation et une résistance à l'oubli) des neurones de certaines régions du cerveau, comme le système limbique (en particulier l'amygdale) et le néocortex. Certains réseaux neuronaux seraient ainsi « déconnectés » et fonctionneraient de façon autonome. Sachant que, d'une part l'amygdale est impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimulus sensoriels (circuit empathique), dans l'apprentissage des réponses comporte-

mentales associées à la peur et à l'anxiété et, d'autre part, le néocortex participe à la perception sensorielle et à la réaction motrice ainsi qu'à la prise de décision et le langage, ce dysfonctionnement des réseaux neuronaux serait responsable de certains TSA. En particulier, une exagération des peurs et de l'anxiété et des mouvements stéréotypés (d'après [27]).

de rongeurs reposant sur une exposition prénatale au VPA sont actuellement les plus utilisés pour étudier les atteintes neurologiques et les mécanismes cellulaires pouvant être à l'origine des TSA. Pour l'autisme idiopathique, ces modèles, qui ont à la fois une validité de construction, un isomorphisme des symptômes et une validité prédictive, ont permis de caractériser certaines structures du cerveau et de mettre en évidence des dysfonctionnements à l'échelle cellulaire et moléculaire pouvant être à l'origine de la pathologie. Ces modèles ont ainsi conduit à proposer certaines théories sur les origines des TSA, permettant de suggérer des molécules comme possible traitement. Ainsi, les effets bénéfiques de certaines d'entre elles, comme le bumétanide et l'ocytocine, ont été validés chez l'homme pour le traitement de certains troubles du spectre autistique. Il est clair que, face à la grande diversité des TSA, il est nécessaire de développer et de valider de nombreux modèles animaux de l'autisme, dont le modèle VPA (notamment chez d'autres espèces animales que les rongeurs, en particulier le poisson zèbre), afin de mieux comprendre et de traiter cette pathologie neuro-développementale. ♦

SUMMARY

The valproate model of autism

Autism is a neuro-developmental pathology affecting 1 out of 100 children worldwide. The trauma and social consequences induced by autism are a real public health issue. Clinically, autism is characterized primarily by communications and social interactions deficits associated with repetitive behaviors and restricted interests. The term of autism

spectrum disorders (ASD) is used to account for the diversity of symptoms that characterize this pathology. Based on observations made in humans, a rodent (rats and mice) model of autism was obtained and validated by prenatal exposure to sodium valproate. Using this model, mechanisms that concern both the functioning of neural networks and the properties of neurons have been proposed to account for some disorders that characterize autism. This model is also widely used in pre-clinical studies to evaluate new therapies against ASD. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943 ; 2 : 217-50.
2. Guibert C, Beaud L. Différence entre autisme de Kanner et psychose infantile : déficits d'unité vs d'identité de la situation ? *Psychiatrie de l'Enfant* 2005 ; 48 : 391-423.
3. Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979 ; 9 : 11-29.
4. DSM-III. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3^e ed. Washington DC : American Psychiatric Association, 1980.
5. DSM-V. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5^e ed. Washington DC : American Psychiatric Association, 2013.

RÉFÉRENCES

6. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2015 ; 16 : 551-63.
7. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2014 ; 4 : e360.
8. Tran NQV, Miyake K. Neurodevelopmental disorders and environmental toxicants: epigenetics as an underlying mechanism. *Int J Genomics* 2017 ; 2017 : 7526592.
9. Amiet C. Diversité clinique de l'autisme : aspects diagnostiques. *Perspectives Psy* 2007 ; 46 : 228-39.
10. Ha S, Sohn IJ, Kim N, et al. Characteristics of brains in autism spectrum disorder: Structure, function and connectivity across the lifespan. *Exp Neurol* 2015 ; 24 : 273-84.
11. Herrington JD, Maddox BB, Kerns CM, et al. Amygdala volume differences in autism spectrum disorder are related to anxiety. *J Autism Dev Disord* 2017 ; 47 : 3682-691.
12. Langen L, Bos D, Noordermeer SD, et al. Changes in the development of striatum are involved in repetitive behavior in autism. *Biol Psychiatry* 2014 ; 76 : 405-11.
13. Donovan AP, Basson M. The neuroanatomy of autism: a developmental perspective. *J Anat* 2017 ; 230 : 4-15.
14. Roux S, Bossu JL. Le cervelet : des troubles moteurs à l'autisme. *Rev Neuropsychol* 2016 ; 8 : 182-91.
15. Hull JV, Dokovna LB, Jacokes ZJ, et al. Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: a review. *Front Psychiatry* 2017 ; 7 : 205.
16. Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathol* 2017 ; 134 : 537-66.
17. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 ; 309 : 1696-703.
18. Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, et al. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 1996 ; 370 : 247-61.
19. Roux S, Bossu JL. Valproic acid and autism spectrum disorder: from clinical observations to animal studies. *Curr Trends Neurol* 2017 ; 11 : 53-61.
20. Nicolini C, Fahnstrock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol* 2018 ; 299 : 217-27.
21. Deckmann I, Schwingel GB, Fontes-Dutra M, et al. Neuroimmune alterations in autism: a translational analysis focusing on the animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Neuroimmunomodulation* 2018 ; 29 : 1-15.
22. Yamaguchi H, Hara Y, Ago Y, et al. Environmental enrichment attenuates behavioral abnormalities in valproic acid-exposed autism model mice. *Behav Brain Res* 2017 ; 333 : 67-73.
23. Kataoka S, Takuma K, Hara Y, et al. Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013 ; 16 : 91-103.
24. Howell BW, Smith KM. Synaptic structural protein dysfunction leads to altered excitation inhibition ratios in models of autism spectrum disorder. *Pharmacol Res* 2018 ; 139 : 207-14.
25. Roux S, Bailly Y, Bossu JL. Regional and sex-dependent alterations in Purkinje cell density in the valproate mouse model of autism. *Neuroreport* 2019 ; 30 : 82-8.
26. Al Sagheer T, Haida O, Balbous A, et al. Motor impairments correlate with social deficits and restricted neuronal loss in an environmental model of autism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018 ; 21 : 871-82.
27. Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav* 2003 ; 2 : 255-67.
28. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neurosci* 2014 ; 279 : 187-219.
29. Tyzio R, Nardou R, Ferrari DC, et al. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science* 2014 ; 343 : 675-79.
30. Roux S, Lohof A, Ben-Ari Y, et al. Maturation of GABAergic transmission in cerebellar Purkinje Cells is sex dependent and altered in the valproate model of autism. *Front Cell Neurosci* 2018 ; 12 : 232.
31. Markram K, Markram H. The intense world theory: a unifying theory of the neurobiology of autism. *Front Hum Neurosci* 2010 ; 4 : 224.
32. Lemonnier E, Villeneuve N, Sonie S, et al. Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2017 ; 7 : e1056.

TIRÉS À PART

J.L. Bossu

Créée en 2009,
l'Association Médecine/Pharmacie Sciences
(AMPS) a pour objectif principal de
rassembler les étudiant(e)s
des double cursus
médecine-sciences
et pharmacie-sciences de France

L'AMPS encourage les approches multidisciplinaires et permet aux étudiants des différentes facultés, ayant des compétences différentes, d'échanger leurs idées et d'interagir entre eux, via un groupe virtuel (sur les réseaux sociaux) performant, des dîners doubles cursus mensuels et un congrès annuel.

Nous comptons parmi nos membres des étudiants en master, des doctorants, des internes et des cliniciens. Cette formidable diversité permet de mettre en commun les différentes expertises scientifiques et cliniques.

Elle permet également aux plus jeunes de bénéficier des conseils précieux de leurs aînés.

La *newsletter*, envoyée à tous les membres chaque mois, est un outil que chacun utilise au mieux.

<http://www.amps-asso.fr>

Groupe facebook : AMPS (Association Médecine Pharmacie Sciences)

Sur Twitter : @AssoAMPS