

### DANS CE CHAPITRE

- L'expérimentation animale
- Exemples de techniques scientifiques
- L'imagerie
- Le diagnostic génétique

Le champ des neurosciences repose sur un ensemble d'approches expérimentales complémentaires. Le présent chapitre décrit trois de ces approches – l'expérimentation animale, les techniques d'imagerie et l'exploration des génomes – ainsi que les progrès qu'on leur doit. Cela ne représente qu'un petit échantillon des approches utilisées par les scientifiques pour étudier le cerveau.

### L'expérimentation animale

Beaucoup d'espèces animales sont génétiquement et biochimiquement proche de l'homme, ce qui explique que l'expérimentation animale soit déterminante pour le déchiffrage des secrets du cerveau. Chacun des aspects des neurosciences en est tributaire. Sans les recherches chez la souris et le rat, les scientifiques n'auraient pas découvert le rôle des neurotransmetteurs dans la communication électrochimique. D'autres mammifères modèles, comme le lapin ou le chat, ont contribué à l'avancée des connaissances sur la vision et les autres sens.

D'autres animaux, y compris les invertébrés, aussi, peuvent être utiles pour mieux comprendre le cerveau humain. Bien que le cerveau de la mouche drosophile soit beaucoup moins complexe que celui des hommes et des mammifères, il partage avec eux de frappantes similarités sur bien des aspects, dont la vision. Le poisson zèbre (qui est un vertébré -NDT), dont les œufs fertilisés sont transparents, s'est avéré un bon modèle pour la neurobiologie du développement. L'aplysie, un mollusque, a prouvé son importance dans l'étude de l'apprentissage et de la mémoire.

Ci-dessous sont décrits quelques exemples de découvertes issues de l'expérimentation animale. Le déroulement des expériences se fait dans le cadre de réglementations nationales et internationales, et dans le respect de l'éthique animale. Ces règles assurent une utilisation raisonnée et un soin respectueux des animaux pour la recherche biomédicale sous toutes ses formes.

### Connexions chimiques dans le système nerveux

Le traitement des maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson ou les Déficients de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) ciblent les synapses. Les avancées de la médecine qui ont conduit à ces traitements ont été rendues possibles par des études chez la souris et le rat. De nouvelles méthodes de marquage ont permis aux scientifiques d'observer les connexions et les voies de communication entre différentes régions du cerveau, ainsi que d'identifier les neurones exprimant et utilisant un neurotransmetteur donné, ce qui a conduit à dresser la cartographie des voies neuronales. Ces méthodes ont ensuite été utilisées chez les rongeurs, le singe et même sur des tissus humains post-mortem pour mieux identifier les molécules biochimiques et les circuits affectés par ces pathologies, par exemple les neurones contenant le neurotransmetteur acétylcholine qui disparaissent petit à petit dans la maladie d'Alzheimer.

Les études réalisées chez le lapin et la souris ont permis de mieux connaître une autre maladie neurodégénérative, la maladie de Parkinson. Ces expériences, conduites par le prix Nobel Arvid Carlsson, ont révélé une diminution de la concentration du neurotransmetteur dopamine dans le cerveau. En étudiant le pigeon, les scientifiques se sont ensuite aperçus que la concentration de dopamine est particulièrement élevée dans les ganglions de la base, une région du cerveau impliquée dans le contrôle moteur. Ils ont conclu de ces observations que la maladie de Parkinson était due à une perte des cellules dans les ganglions de la base, ce qui rend la production de dopamine insuffisante. De ces travaux découle le premier traitement pour la maladie de Parkinson ; c'est un médicament appelé levo-dopa, qui est converti en dopamine dans les cellules nerveuses.

Le rat a été un modèle utile pour déterminer les conséquences de la dépendance (addiction) aux drogues sur le cerveau. La première étape a été de savoir si les espèces non-humaines pouvaient être susceptibles à l'addiction aux drogues. Des expériences montrent que, lorsqu'ils ont un libre accès à des drogues addictives chez l'homme, les rats prennent ces drogues de manière compulsive. Des expériences complémentaires ont permis de montrer que ces drogues affectent le circuit de la récompense, particulièrement les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui communiquent avec le noyau accumbens. Comme chez l'homme, ce circuit est activé par les récompenses naturelles telles que la nourriture, l'eau, et le sexe, mais les drogues peuvent prendre le contrôle de ce système de récompense en court-circuitant l'action des neurotransmetteurs.

D'autres expériences chez l'animal ont montré que ces mêmes drogues peuvent aussi affecter les régions du cerveau impliquées dans l'apprentissage et la mémoire, ce qui

explique que des lieux ou des habitudes liés à la prise de ces drogues puissent favoriser la prise de drogues chez des utilisateurs même après de longue période d'abstinence.

Ces découvertes aident les scientifiques à comprendre comment des changements dans le fonctionnement du cerveau peuvent conduire à la dépendance et pourquoi certaines personnes y sont plus susceptibles que d'autres. De plus, ces travaux où la place de l'expérimentation animale est centrale, ont permis de développer des traitements contre cette dépendance.

### Apprentissage et mémoire

Le prix Nobel Eric Kandel a commencé ses études sur l'apprentissage et la mémoire chez les mammifères avant de rapidement s'apercevoir que c'était un modèle trop complexe pour lui permettre de comprendre les mécanismes de bases de la mémoire. Il s'est alors tourné vers un modèle plus simple, l'aplysie (ou lièvre de mer, un mollusque, NDT), qui lui a permis de décrire comment sont formées les mémoires à court- et à long-terme.

Kandel a découvert que l'amplitude du réflexe de défense (le retrait du siphon buccal, NDT), qui est une forme d'apprentissage chez l'aplysie, était plus grande pour certains stimuli. De plus, cette forme de réflexe renforcé peut persister pendant plusieurs jours ou semaines, et c'est une forme de mémoire à court-terme. D'autres travaux ont permis de montrer que c'est parce qu'une synapse acquiert plus de "poids", d'efficacité que se forme la rétention de l'information.



*Les chercheurs ont beaucoup appris sur les bases du comportement grâce aux modèles animaux et notamment grâce à la mouche du vinaigre, *Drosophila melanogaster* [Crédit : Dr Edward Kravitz, Faculté de Médecine d'Harvard].*

Les souvenirs à long-terme se forment différemment. Une stimulation plus forte entraîne l'activation de gènes dans les neurones ce qui provoque une augmentation de la production de certaines protéines et une diminution d'autres protéines. Ces changements se traduisent finalement par l'apparition de nouvelles synapses. Après avoir démon-

tré que la synapse est centrale pour la formation de la mémoire à court- et à long-terme chez l'aplysie, Kandel a pu prouver que des mécanismes similaires sont mis en jeu chez la souris et d'autres espèces.

### Comprendre les périodes critiques

Les expériences conduites chez les animaux ont permis d'élaborer le concept de "période critique" dans le développement de la vision. Ce sont des expériences chez le singe et le chat qui ont permis de déterminer que le traitement de l'amblyopie est plus efficace s'il est commencé de manière précoce, avant l'âge de 8 ans ; l'amblyopie est une pathologie où la vision d'un œil est fortement réduite par rapport à l'autre car les deux yeux ne travaillent pas ensemble correctement (une conséquence du strabisme par exemple). Pendant cette période critique, l'expérience visuelle contribue à la formation des réseaux neuronaux du système visuel. Passé cette période critique, la reconfiguration des circuits neuronaux devient beaucoup plus lente, ce qui explique pourquoi il est difficile de traiter l'amblyopie chez l'adulte. Pour ces travaux, les neurobiologistes David Hübner et Torsten Wiesel ont reçu le prix Nobel en 1981.

Plus récemment, des travaux réalisés chez la souris ont permis d'identifier certains des facteurs qui changent au cours de la période critique et empêchent le remodelage des circuits après un certain âge.

Une modification ou une suppression de ces facteurs semble pouvoir améliorer la vision plus tard. Cette avancée repose sur des expériences conduites au laboratoire qui ont permis de restaurer la vision chez des souris amblyopes âgées. Les scientifiques espèrent que ces expériences vont pouvoir être appliquées chez l'homme afin de soigner les adultes atteints de cette maladie.

### Exemples de méthodes utilisées par les chercheurs

L'étude du cerveau concerne aussi bien les psychologues, que les chimistes, les généticiens, les bio-informaticiens ou les physiciens. La communication entre neurones est à la fois électrique et chimique, et de nombreux chercheurs étudient ces propriétés ainsi que les modifications induites dans les neurones par l'expérience ou provoquées par la maladie. Ces recherches s'appuient sur des techniques variées.

Par exemple, la microdialyse est une technique qui permet de mesurer la quantité de molécules biochimiques spécifiques produites dans des régions précises du cerveau.

Après avoir découvert que des molécules sont transportées à l'intérieur des neurones, il a fallu développer des méthodes pour visualiser l'activité du cerveau et suivre précisément les fibres nerveuses et leurs connexions dans le système nerveux. Cela est possible en injectant un acide aminé radioactif dans des cellules nerveuses qui sera d'autant plus incorporé dans les neurones que ceux-ci sont actifs, ce qui peut ainsi être révélé sur des films radiosensibles. Une autre méthode consiste à injecter la peroxydase du raifort qui est captée à l'intérieur des fibres nerveuses,

ce qui permet de visualiser ces fibres au microscope et de les suivre dans le cerveau.

L'étude des propriétés électriques des neurones est appelée électrophysiologie. La découverte des potentiels d'action, mode de communication des neurones et de la potentialisation à long terme, support biologique de l'apprentissage et de la mémoire ont été rendues possibles par cette technique. L'électrophysiologie est maintenant utilisée pour étudier le cerveau humain et même diagnostiquer certaines pathologies, comme la surdité. L'audition est évaluée chez des jeunes enfants à l'aide de l'enregistrement électrophysiologique des réponses aux sons dans la partie auditive du tronc cérébral. Cette méthode consiste à poser des électrodes d'enregistrements sur des parties spécifiques du crâne. Les délais entre les stimulations et les réponses sont ensuite analysés par ordinateur. L'électroencéphalogramme repose sur ce même principe d'enregistrement de l'activité cérébrale.

Ces quelques exemples illustrent des techniques de recherche développées initialement chez l'animal et qui ont maintenant des applications non seulement en recherche, mais aussi pour le diagnostic des pathologies humaines.

De la même manière, les techniques d'imagerie cérébrale permettent maintenant d'examiner en détail le fonctionnement du cerveau humain.

## Imagerie cérébrale

### Tomographie par Emission de Positons (TEP)

La TEP est l'une des techniques les plus utilisées pour la mesure du flux sanguin ou de l'activité métabolique du cerveau. Cette méthode de mesure de l'activité cérébrale repose sur la détection de la radioactivité (photons) émise lors de la désintégration des positons, qui sont des particules chargées positivement.

Une molécule marquée par un radioisotope est injectée par voie sanguine et gagne les différentes régions du cerveau. Le radioisotope s'accumule de façon proportionnelle à l'activité métabolique des neurones. Des images tridimensionnelles des modifications locales du débit sanguin cérébral sont reconstruites par ordinateur en fonction de la quantité de radiations émises dans les différentes régions du cerveau. Plus l'activité cérébrale est intense plus le signal détecté est fort.

L'utilisation de la TEP a aidé les scientifiques à mieux comprendre comment des médicaments agissaient sur le cerveau et ce qui se passait quand, par exemple les sujets effectuaient des activités d'apprentissage ou d'utilisation du langage. Des études utilisant la TEP se sont également avérées utiles pour comprendre certains troubles cérébraux comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la dépression ou la maladie de Parkinson. Par exemple, la TEP permet aux scientifiques de mesurer des changements dans la libération de certains neurotransmetteurs. L'analyse de ces informations peut révéler l'existence d'un lien entre un neurotransmetteur donné et un processus cognitif et/ou un

comportement particulier. Dans les prochaines années, la TEP devrait permettre d'identifier le support biologique de maladies mentales et neurologiques et d'évaluer l'efficacité de traitements chez les patients. D'ores et déjà, la TEP a permis de mettre en évidence des changements profonds dans le fonctionnement du cerveau de patients dépressifs. Connaître la localisation de ces changements aide les chercheurs à comprendre les causes de la dépression et à mesurer l'efficacité de traitements spécifiques.

Une autre technique, la tomographie d'émission monophotonique, (TEMP) dite aussi SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) est similaire à la TEP mais les images sont moins précises. La SPECT est nettement moins onéreuse que la TEP car la production des traceurs qu'elle utilise ne nécessite pas l'utilisation d'un accélérateur de particules.

### Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Tout en délivrant, dans les trois dimensions de l'espace, des images d'organes et des structures internes de grande qualité, l'IRM est non-invasive et n'utilise pas les rayons-X. Le niveau de précision des détails anatomiques est inégalé. L'IRM renseigne les scientifiques sur l'apparition d'anomalies de la structure cérébrale au cours d'une maladie, et l'impact de ces anomalies de structure sur le développement ultérieur de la maladie, en particulier comment leur progression est corrélée à des symptômes cognitifs et émotionnels. Dans certains cas, l'IRM peut atteindre une résolution temporelle de l'ordre de la minute permettant de mesurer des changements rapides au cours de temps.

Durant les 15 minutes que dure une IRM, le patient est allongé à l'intérieur d'un gros aimant cylindrique et soumis un champ magnétique puissant et stable. Les différents atomes du cerveau possèdent des fréquences de résonance différentes. Un premier champ magnétique aligne tous les atomes du cerveau, un deuxième champ magnétique oscillant orienté différemment et est alors appliqué avec une fréquence déterminée et certains des atomes entrent en résonance et s'alignent suivant ce champ magnétique. Quand il est éteint, les atomes qui se sont alignés sur ce deuxième champ, en revenant à leurs positions, vont émettre un signal électromagnétique mesurable, qui est converti en images. Les tissus qui contiennent beaucoup d'eau ou de graisse apparaîtront blancs, les tissus qui n'en contiennent pas ou peu, comme les os, apparaîtront noirs.

Avec un procédé d'IRM un peu différent on peut détecter le trajet des faisceaux de fibres dans le cerveau. Cette technologie, appelée imagerie du tenseur de diffusion (DTI) tire avantage du coefficient de diffusion de l'eau qui est plus élevée le long des faisceaux de fibres, permet d'obtenir des images de haute résolution des connexions entre les différentes parties du cerveau.

L'IRM permet d'obtenir des images de n'importe quel plan anatomique et s'avère particulièrement adaptée à l'imagerie du cerveau ou de la moelle épinière. Les images peuvent révéler l'étendue de tumeurs de façon rapide et

permettent de détecter les signes précoces des dommages causés par un AVC, ce qui permet aux médecins d'administrer rapidement les traitements appropriés, au moment où ils sont susceptibles d'être le plus efficaces.

### Spectroscopie par Résonance Magnétique (spectroscopie RMN)

La spectroscopie RMN, qui repose sur des principes proches de ceux de l'IRM, sert à mesurer la concentration d'un composant chimique précis, comme un neurotransmetteur, dans différentes parties du cerveau plutôt que dans la circulation sanguine. C'est une technique prometteuse : en mesurant les changements moléculaires ou métaboliques dans le cerveau elle a déjà fourni de nouvelles informations sur le développement et le vieillissement du cerveau, la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie, l'autisme et les AVC. Comme c'est une méthode non invasive, elle est idéale pour suivre le développement d'une maladie ou sa réponse aux traitements.



*L'imagerie par résonance magnétique est une technique puissante pour examiner et observer différentes fonctions du cerveau humain.*

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)  
C'est une des techniques d'imagerie fonctionnelle du cerveau les plus courantes. Elle permet de comparer l'activité du cerveau au repos ou en activité. Elle combine le caractère non invasif et la haute résolution spatiale de l'IRM, à

une stratégie pour détecter les augmentations du niveau d'oxygène sanguin qui se produisent lors d'une modification du débit sanguin cérébral dans une partie du cerveau. Ces modifications de débit sont corrélées à une augmentation de l'activité neuronale dans cette région. La technique permet d'établir des cartes détaillées des régions du cerveau impliquées dans les processus cognitifs en conditions physiologiques ou pathologiques. L'IRMf a été utilisée avec succès pour l'étude de diverses fonctions du cerveau, de réponses sensorielles primaires aux activités cognitives les plus complexes. Étant donné la résolution spatiale et temporelle de cette technique et son caractère non invasif, elle est souvent choisie pour étudier les changements d'activité cérébrale au cours de tâches cognitives et comportementales dynamiques.

### Magnétoencéphalographie (MEG)

C'est une technique récente de mesure des champs magnétiques induits par l'activité électrique des neurones du cerveau. Une série de détecteurs cylindriques mesure les champs magnétiques émis autour de la tête du patient pour déterminer la position et l'intensité de l'activité des différentes régions du cerveau. Contrairement aux autres techniques d'imagerie, la MEG peut caractériser des catégories d'activité neuronale qui varient rapidement, avec une résolution inférieure à la milliseconde, et fournit une mesure quantitative de l'intensité de cette activité. De plus, en présentant des stimuli à différentes fréquences, les scientifiques peuvent déterminer la durée des réponses neuronales dans les différentes régions du cerveau associées à ces stimuli.

Dans le domaine de l'imagerie, l'un des développements les plus prometteurs est l'utilisation combinée des informations provenant de l'IRMf et de la MEG. L'IRMf renseigne sur les régions du cerveau activées lorsqu'un individu effectue une tâche particulière alors que la MEG indique aux chercheurs et médecins quand certaines régions deviennent actives. Une fois combinées, ces informations contribuent à une connaissance plus précise du fonctionnement du cerveau sain ou malade.

### Imagerie optique et autres techniques

L'imagerie optique consiste en l'utilisation de lasers à faible rayonnement à travers le crâne pour visualiser l'activité du cerveau. Ces techniques sont peu coûteuses et les équipements légers. Elles sont silencieuses et sûres : comme uniquement des lasers extrêmement faibles sont utilisés, ces méthodes peuvent être utilisées chez tout le monde y compris les jeunes enfants. Dans une technique appelée spectroscopie infrarouge (IR) les techniciens utilisent un laser émettant à des longueurs d'onde dans le proche infrarouge ce qui permet d'observer le flux sanguin à travers le crâne. En effet, le sang absorbe différemment la lumière en fonction qu'il soit oxygéné ou non. La tomographie optique diffuse (TOD) est ensuite utilisée pour créer des cartes de l'activité cérébrale.

Une technique similaire, la mesure du signal optique évoqué, mesure la quantité de lumière diffusée en réponse à des changements cellulaires rapides qui surviennent lorsque les neurones déchargent, elle peut potentiellement mesurer une activité neuronale d'une durée de l'ordre de quelques millisecondes. Une autre technique, la stimulation magnétique transcranienne (TMS) agit par l'application d'une impulsion magnétique à travers le crâne. Il faut altérer le champ magnétique transcrânien à l'aide d'une bobine maintenue contre la tête qui émet des impulsions magnétiques puissantes. La stimulation dite répétitive (rTMS) est utilisée pour étudier le rôle de certaines régions du cerveau au cours d'étude de comportement, et elle peut être également combinée aux autres techniques de neuroimagerie. Par exemple, quand la TMS est utilisée avec l'IRMf, il est possible d'établir une corrélation entre une région cérébrale et un le comportement que l'on étudie.

### Diagnostic génétique

Les gènes constituent le plan général, l'ensemble des instructions nécessaires à un organisme pour se développer et pour fonctionner. Ils sont constitués par de longs enchaînements de quatre bases d'acide désoxyribonucléique (ADN), représentées par les lettres A, T, G, C. Les séquences d'ADN sont souvent représentées comme de longues doubles hélices en spirale, constituant les 23 paires de chromosomes contenues dans chacune des cellules humaines. La fonction de nombreux gènes ainsi que leur nombre exact dans le génome humain est inconnue. Les estimations récentes font état de 20000 à 25000 gènes. Les êtres humains héritent d'une copie de chaque gène de leur mère et une autre de leur père puis transmettent une de ces copies à leurs enfants. Ainsi, les gènes et leurs propriétés sont transmis dans les familles.

Plus de 7000 maladies, dont plusieurs affectent le cerveau et son développement, ont probablement une origine génétique. Ces anomalies surviennent en général lors de modifications de l'ADN, soit à cause d'erreurs dans la copie de la séquence de l'ADN, soit à cause de changements de la quantité d'ADN produite, qui modifient l'expression correcte d'un gène. Les changements dans la séquence de l'ADN sont appelés mutations. En conséquence, des modifications de l'ADN contribuent à certaines pathologies et des mutations dans des gènes importants pour le développement et le fonctionnement du cerveau peuvent entraîner une grande variété de troubles neurologiques ou psychiatriques.

Les études de liaisons génétiques analysent des cohortes de patients issus de la même famille, ou pas, et touchés par les mêmes pathologies ; elles ont permis de trouver la localisation de nombreux gènes altérés sur les chromosomes. Des techniques plus récentes, comme les "puces" à ADN, permettent d'analyser l'ensemble des chromosomes d'un individu et de détecter si certains segments, pouvant concerner plusieurs gènes, sont absents (délétions), ou présent en plusieurs exemplaires (duplications). L'utilisation de

ces "puces" a permis d'associer de nombreux type de réarrangements chromosomiques, ainsi que des gènes, à des retards mentaux et à des maladies neurologiques.

Ces informations génétiques permettent de clarifier les diagnostics, de mieux comprendre les causes des symptômes des maladies et aident les médecins à optimiser la prévention et les traitements. Ces informations peuvent également permettre d'évaluer la probabilité qu'une pathologie touchant un individu puisse affecter d'autres membres de sa famille, d'établir un diagnostic prénatal et le suivi des individus porteurs. Dans certains cas, l'analyse génétique peut également permettre de déterminer la malignité de certaines tumeurs ou la réaction à certains médicaments ou traitements.

### Identification des gènes mutés

Les premières méthodes de cartographie génétique ont permis d'identifier les gènes responsables de plusieurs neuropathologies.

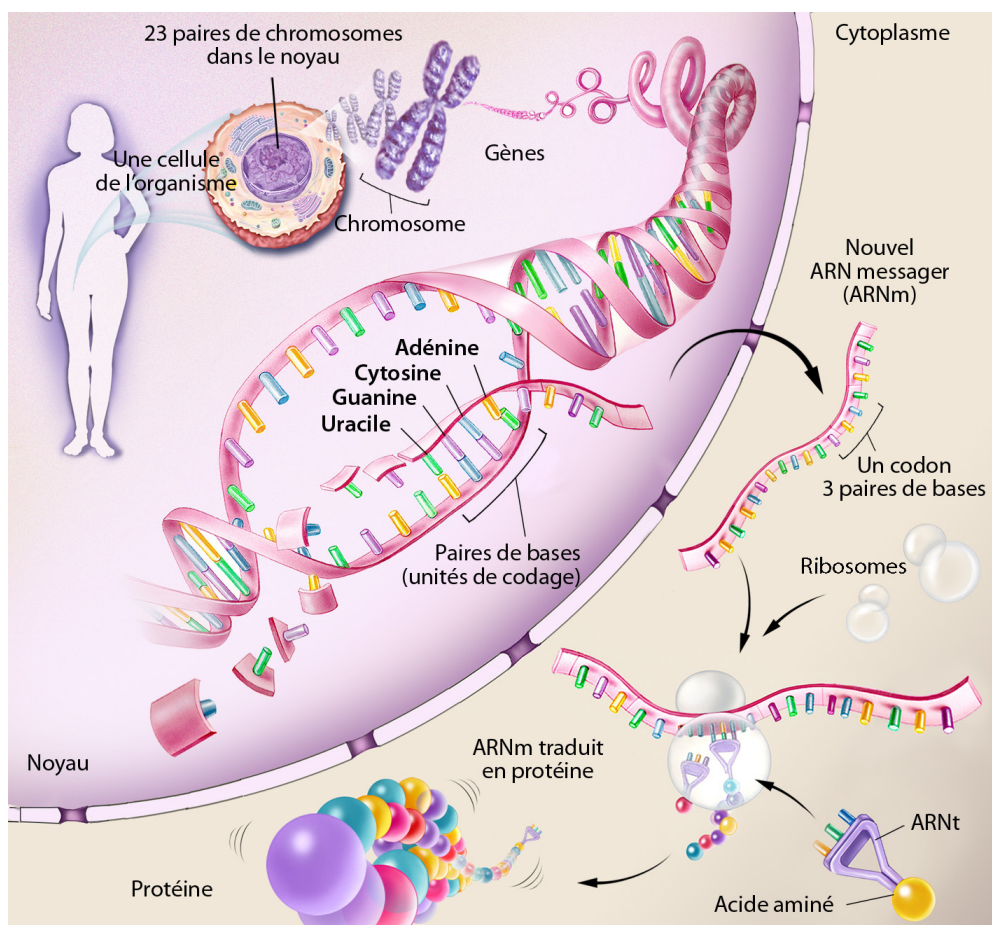
Il s'agit en particulier de gènes comme HTT, altéré chez les patients porteurs d'une maladie de Huntington, de RB1, responsable d'un rétinoblastome héréditaire, une affection rare hautement maligne qui peut entraîner la cécité et même la mort et le gène DMD, gène lié à la chromosome X, responsable de la myopathie de Duchenne, une maladie musculaire dégénérative liée à un déficit en dystrophine. Dans certains cas, la cartographie génétique a permis de déterminer que les pathologies étaient associées à des mutations dans un gène appartenant à un groupe de gènes. C'est le cas pour le syndrome de Walker-Walburg, qui comporte des anomalies dans le cerveau, les yeux et les muscles et qui entraîne la mort chez le nourrisson ou le jeune enfant. Pour l'instant pas moins de 5 gènes sont associés à cette pathologie et d'autres pourraient se rajouter à la liste.

Plusieurs formes de déficits cognitifs autrefois appelées "retard mental" sont aussi liées à des gènes déficients. La cartographie génétique a permis aux médecins d'identifier le gène FMR1 qui est anormal chez les patients atteints du syndrome de l'X fragile, la plus fréquente des formes de déficits cognitifs héréditaires. Ce gène est localisé sur le chromosome X et il joue un rôle important pour la communication entre neurones. D'autres scientifiques essaient d'évaluer les éventuelles composantes héréditaires de la schizophrénie, des troubles bipolaires et de l'alcoolisme, mais rien n'est démontré à ce jour. Par exemple, les personnes victimes du syndrome associé à une délétion du chromosome 22q, chez lesquelles le chromosome 22 est incomplet, ont une plus grande probabilité de développer un déficit cognitif. Cependant, tous les patients souffrant de ce syndrome ne développent pas un déficit cognitif et inversement tous les gens ayant un déficit cognitif n'ont pas un chromosome 22 incomplet. Dans de rares cas, des gènes normaux peuvent subir des mutations très tôt au cours du développement foetal et entraîner des altérations génétiques qui n'étaient présentes chez aucun des parents. Ces

mutations spontanées pourront être par la suite transmises à la descendance alors qu'elles n'ont pas été héritées des parents. Par exemple, LIS1 est un gène qui est nécessaire au développement du cerveau. Les porteurs de mutations de ce gène ont des cerveaux avec moins de circonvolutions que la moyenne et sont susceptibles de développer des crises d'épilepsies. Ces mutations s'accompagnent aussi régulièrement de déficits cognitifs graves. Pourtant, les parents de ces patients n'ont pas de mutations dans le gène LIS1, ce qui veut dire que les frères et sœurs de ces patients ont une très faible chance d'être eux aussi porteur de la mutation.

gène MECP2. Des aberrations chromosomiques identifiées par la technologie des puces à ADN ont été également associées à l'autisme. Des délétions d'une partie du chromosome 16 peuvent conduire à une variété de symptômes neurologiques, incluant l'autisme chez certaines personnes. Cependant, aujourd'hui, dans la grande majorité des cas d'autisme diagnostiqués, il n'est pas possible d'incriminer un seul gène ou même une combinaison de gènes. Par conséquent, les efforts de recherche continuent, avec comme objectif une meilleure compréhension des contributions génétiques aux différentes formes d'autisme.

D'une manière générale, notre compréhension de la structure et de la fonction des gènes associés à une



*Every trait and chemical process in the body are controlled by a gene or group of genes on 23 paired chromosomes in the nucleus of every cell (1). Each gene is a discrete segment along the two tightly coiled strands of DNA that make up these chromosomes. DNA strands have four different types of coding molecules - adenine (a), cytosine (C), guanine (g), and thymine (T) - the sequence of which contains the instructions for making all the proteins necessary for life (2). During protein production, a gene uses a molecule called mRNA to send a message with instructions for the amino acids needed to manufacture a protein (3).*

Il faut signaler aussi que de grands efforts ont été entrepris pour mieux comprendre les bases génétiques de l'autisme. De nombreuses modifications génétiques ont été associées à l'autisme, ou plus précisément à des pathologies du spectre de l'autisme. C'est le cas de la sclérose tubéreuse de Bourneville, associée à une mutation des gènes TSC1 ou TSC2 ou le syndrome de Rett associé au

maladie du système nerveux progresse rapidement. Lorsqu'on identifie un gène impliqué dans un processus pathologique et que l'on sait quels individus sont porteurs de mutations de ce gène, il devient théoriquement possible de développer des stratégies de thérapies géniques. Il existe des études préliminaires concernant le syndrome d'Angelman et de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Pourtant il reste beaucoup de chemin à parcourir avant de pouvoir guérir ces maladies. Par exemple, on ne sait pas vraiment pourquoi certaines personnes qui portent des mutations du même gène, éventuellement dans la même famille, peuvent avoir des symptômes de types ou de degré différents, ou même parfois ne pas avoir de symptôme du tout.

Une nouvelle technique de séquençage, appelée séquençage de « 2<sup>e</sup> génération », donne un espoir nouveau pour comprendre les bases génétiques des nombreuses neuropathologies. Mais cette technologie doit répondre à de nombreux défis, et notamment la gestion de l'énorme quantité de données qu'elle va produire. On espère que ces méthodes vont permettre de découvrir la séquence fonctionnelle de plus de 20 000 gènes (collectivement appelé exome) ainsi que le reste des séquences d'ADN censées réguler ou influencer l'expression de ces gènes (appelé génome, incluant l'exome) pour chaque personne étudiée. Ces études ont déjà permis d'identifier de nombreux types

de variations génétiques, bien plus nombreuses que ce que l'on avait imaginé jusque-là.

L'interprétation de tant de variations génétiques à l'échelon individuel, et la connaissance de celles qui sont véritablement associées à la maladie étudiée sont une tâche complexe et quelque peu intimidante. Néanmoins, cette nouvelle génération de séquençage a déjà permis l'identification du rôle du gène *MLL2* dans le syndrome de Kabuki, responsable d'un retard mental congénital associé à des malformations de la face. Malgré ses symptômes caractéristiques, le syndrome de Kabuki a longtemps résisté aux efforts consentis pour identifier ses bases génétiques. Ce n'est qu'un exemple des nombreuses découvertes scientifiques, qui, on l'espère, devraient découler des évolutions méthodologiques et technologiques qui s'attachent à étudier la génétique du système nerveux et les conditions qui causent des maladies humaines.

Ce chapitre a traité des outils technologiques utilisés en neurosciences, en se limitant à l'expérimentation animale, l'imagerie et l'identification de gènes. Dans la partie 5, les chapitres 10 à 14 traitent des différentes formes de pathologies neurologiques et psychiatriques. En plus d'informer sur ces troubles, ces chapitres décrivent aussi les méthodes qui ont aidé les neuroscientifiques à révéler les mystères de ces affections.

*Traduction : Pierre Affaticati, Institut Alfred Fessard, Gif-sur-Yvette et Michael Demarque, Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière, Paris*