

Rapport d'activité scientifique

Dominique Béroule, nov. 2014 - nov. 2015

Cette année a été consacrée à la conception, à la programmation et à l'application médicale d'un modèle d'apprentissage d'inspiration neurobiologique, dans la continuité de trente années de recherche sur les Systèmes à Propagation Guidée (SPG).

Ce projet s'appuie sur des données concernant la neuromodulation pendant les phases de sommeil. Il produit l'hypothèse majeure d'une **construction** « hors-ligne » de structures corticales parallèles à partir de la réactivation séquentielle de l'*Hippocampe*, alors que le rôle attribué au sommeil est limité jusqu'à présent dans la littérature scientifique à la **consolidation** de la mémoire.

Le modèle proposé met dynamiquement en œuvre de nouvelles unités de traitement, mécanisme compatible avec la *Neurogénèse* découverte récemment chez l'Homme, ainsi que la capacité de réactivation par neuromodulation des chemins-mémoire de SPG, compatible avec les *neurones-miroirs* (également découverts ultérieurement à la définition des principes de base des SPG, en 1984).

Ce modèle produit des hypothèses explicatives quant au rôle de la décroissance de deux *neuromodulateurs*, observée à chaque cycle de sommeil. Il propose également une explication de l'augmentation progressive du sommeil paradoxal et de la diminution du sommeil profond au cours des cycles de sommeil.

Sur le plan informatique (en Reconnaissance de Formes et Intelligence Artificielle), ce modèle propose une stratégie d'apprentissage adaptée à une machine de traitement parallèle de l'information, dans laquelle des canaux rapides mais approximatifs guideraient la prise de décision dans d'autres canaux (sensori-moteurs), à différents niveaux de traitement (perceptifs et associatifs).

Sur le plan médical, ce modèle apporte une interprétation de certains déficits observés dans les *troubles envahissants du développement*. Fondée sur des données biologiques récentes, une cause probable des symptômes du spectre autistique a été mise en valeur et exploitée depuis quelques mois.

Pour le lecteur intéressé, les documents ci-après introduisent les éléments de cette proposition, par ordre de technicité croissante. Etant donné que le médicament identifié peut être prescrit dès aujourd'hui à la plupart des personnes autistes (celles qui présentent des troubles épileptiques associés), la communication sur ce sujet devra être particulièrement soignée. Les questions de bilan biologique (tests MAO-A) et d'accompagnement rééducatif sont en effet primordiales et restent à préciser.

Documents complémentaires :

- 1/ Dérèglement du sommeil et Autisme, mars 2015
- 2/ Lettre à Thomas Bourgeron, Généticien spécialisé dans l'autisme, le 10 novembre 2014
- 3/ Bilan de Quatre mois d'administration de Dépakine, août 2015
- 4/ Protocole de test de la MonoAmine Oxidase (MAO), février 2015

P.S.: L'architecture du SPG «à composante émotionnelle» - réalisée en collaboration avec la Neurobiologiste Pascale Gisquet-verrier - peine à être publié depuis deux ans en tant que modèle fonctionnel, pour des raisons vagues et fluctuantes (en réalité, certains rapporteurs influents ne semblent pas croire à sa validité biologique). La présentation du modèle d'apprentissage cortical et de ses implications médicales a été rédigée il y a trois mois dans un format destiné prioritairement à *Nature*, les données issues de simulations informatiques de SPG étant actuellement en cours de recueil pour être incluses dans ce manuscrit.

Dérèglement du Sommeil et Autisme

Dominique Béroule, mars 2015

Bien qu'une fois endormi, l'animal devienne une proie facile pour ses prédateurs, son existence est quotidiennement ponctuée par les périodes d'inconscience et d'inactivité du sommeil. Les avantages du sommeil doivent donc largement justifier les risques encourus. Ainsi, l'être humain passe-t-il un tiers de sa vie à dormir. Or, à elle seule, la récupération de nos capacités physiques ne justifie pas de si longues périodes de repos apparent. Parmi ses fonctions essentielles, on pense que le sommeil intervient notamment dans les processus d'apprentissage. Par ailleurs, le fait que les pathologies mentales - y compris les déficits du développement cognitif - soient toutes associées à des troubles du sommeil, confirme son rôle primordial dans l'activité du cerveau.

Pour pouvoir fonctionner, le cerveau est régulé en permanence par quelques substances chimiques (ex: *Sérotonine*) participant à des circuits particuliers dits 'de récompense', qui contrôlent le comportement. Lorsque ses neuromodulateurs contrôlent la motivation, l'anticipation, la prise de décisions et l'action, le cortex éveillé est sans doute trop occupé pour pouvoir simultanément se structurer. D'où la nécessité de périodes de mise-en-retrait du monde, pendant lesquelles l'intervention de certains neuromodulateurs « proactivant » s'interrompt pour permettre la croissance et la consolidation de structures cérébrales représentant les expériences vécues récemment. On sait en effet que la Sérotonine diminue pendant la phase de sommeil profond, pour devenir silencieuse pendant la phase dite de 'sommeil paradoxal'... Sauf si la seule substance chargée de sa dégradation (l'enzyme *MonoAmine Oxidase*: MAO) est insuffisamment produite par l'organisme. Fait notable: un tel déficit en MAO, apparaissant probablement dès la gestation, a effectivement été découvert chez des enfants autistes.

Dans un modèle informatique de mémoire nécessitant un équivalent des phases de sommeil, on peut montrer qu'un excès de 'Sérotonine' simule un balayage du spectre autistique lorsque ce surplus augmente : un léger excédent interfère seulement avec la fonction d'anticipation émotionnelle qui guide la prise rapide de décision conditionnées (ex: règles sociales), tandis qu'un plus fort 'bruit sérotoninergique' engendre également des comportements stéréotypés et répétitifs, un manque de variété dans les réponses possibles à une situation donnée. Le modèle informatique créé par apprentissage des connexions en surnombre, comme observé récemment dans le cerveau de personnes autistes, en liaison avec une prédisposition à l'épilepsie.

Une solution envisagée pour pallier un excès probable de Sérotonine corticale chez la personne autiste - en particulier pendant le sommeil - consisterait donc à combler son déficit en MAO. Pour ce faire, des médicaments existent, jusqu'à présent utilisés comme antiépileptiques, et dont la molécule active est l'*acide valproïque*. A noter qu'un de ces médicaments fait actuellement l'objet d'une enquête sur une population d'enfants autistes par l'Hôpital pour Enfants de Boston, en collaboration avec d'autres hôpitaux américains.

Grâce à la *Neurogénèse* (création quotidienne de cellules nerveuses) et aux processus de maturation et migration des neurones depuis leurs zones cérébrales de naissance, une régulation rétablie du sommeil permettrait donc à un enfant autiste d'acquérir des comportements différenciés, durables et adaptés, sur la base de son expérience quotidienne. La possibilité que les nouvelles structures corticales correspondantes se substituent progressivement à la sur-connectivité pathologique reste une question ouverte.

Le 10/11/14 17:12, Dominique Béroule a écrit :

Destinataire : Thomas Bourgeron
Objet : Autisme et déficit du gène MAO-A

Cher collègue,

Je m'intéresse depuis une vingtaine d'année au système neuromodulateur, indispensable contrôleur de nos capacités d'apprentissage, de prise de décision et de mouvement.

Bien qu'informaticien de formation, j'ai découvert cette dimension fondamentale du cerveau en travaillant avec Jean-Pol Tassin, avec lequel nous avons réalisé dans les années 90 une modélisation fonctionnelle portant sur la Maladie de Parkinson [1].

Le même modèle m'amène aujourd'hui à une interprétation particulière de la neuromodulation, telle qu'observée durant les phases de sommeil. Il est en effet remarquable que la production cérébrale de deux monoamines neuromodulatrices (Sérotonine et Noradrénaline) ralentisse pendant le sommeil profond, pour s'interrompre complètement pendant le sommeil paradoxal. Selon cette approche, la mise en silence de ces monoamines serait nécessaire pour que certaines zones corticales puissent incorporer «hors-ligne» les événements retenus en période d'éveil par un organe de mémorisation tel que l'Hippocampe.

Comme vous le savez certainement, les monoamines en question sont normalement dégradées par la Monoamine Oxydase A (MAO-A), enzyme qui est la seule impliquée dans l'oxydation de la Sérotonine (5-HT). Or, un déficit significatif en MAO-A a été mis en valeur chez une population d'enfants autistes [2] ainsi qu'une relation entre les variétés d'allèles uVNTR du gène MAO-A et la sévérité de cette pathologie [3]. Par ailleurs, une mutation spécifique du gène «MAO-A» a été mise en relation avec un syndrome rare qui pourrait peut-être s'inscrire dans le spectre autistique (Syndrome de Brunner [4]). De plus, une population de souris modifiées génétiquement pour ne pas exprimer la MAO-A manifeste un développement cérébral et un comportement évoquant l'autisme [5].

Dans l'hypothèse d'un rôle fonctionnel attribué au silence de la sérotonine en phase de sommeil, un «bruit sérotoninergique» pourrait perturber l'apprentissage hors-ligne quotidien chez des personnes dont le gène MAO ne se serait pas correctement exprimé dès la vie fœtale. Sur une simulation informatique, l'excès d'«équivalent 5-HT» peut se traduire soit par un déficit, soit par un excès local de connexions inadaptées à l'endroit où un nouvel événement doit être mémorisé. Contre toute attente, on sait par ailleurs depuis peu que l'autisme est associé à une hyper-connectivité cérébrale [6][7].

Il existe une molécule qui stimule la production de MAO: l'acide Valproïque [8] utilisé depuis 1968 comme antiépileptique. Etant donné que l'hyper-connectivité cérébrale rappelle celle observée dans l'épilepsie, certains cliniciens semblent penser qu'un antiépileptique pourrait modifier favorablement le diagnostic de l'autisme. J'ai appris que l'Hôpital pour Enfants de Boston venait par exemple de lancer un programme de recherche sur la prescription d'acide Valproïque (Depakote) à une trentaine d'enfants autistes, avec évaluation par les parents de l'évolution éventuelle de leur enfant au cours du traitement.

Il me semble qu'une approche moins empirique consisterait à commencer par déterminer un déficit éventuel en MAO-A chez un enfant autiste, pour en déduire la posologie longue-durée adaptée de Valproate, qui serait ajustée lors d'une phase d'observation de quelques semaines. Les doses de Valproate utilisées pour les troubles psychiatriques (troubles bipolaires) étant supérieures à celles qui préviennent les crises d'épilepsie, un suivi médical serait nécessaire, compte-tenu de l'éventuelle toxicité de ce médicament pour le foie (au-delà de 100mg/l).

Le petit fichier ci-attaché décrit un protocole expérimental envisageable pour définir une posologie adéquate, impliquant seulement deux sessions d'analyse de MAO-A réalisées à partir de prélèvements sanguins.

Bien que Françoise et Stéphane Testanière soient prêts à traiter deux de leurs quatre enfants avec deux prescriptions adaptées de Valproate, nous nous heurtons à un problème majeur.... L'analyse de MAO n'est actuellement effectuée dans aucun Laboratoire d'Analyse Médicale. Les kits de test existants, produits par des sociétés de Biotech sont distribués en France, mais ne peuvent être employés dans un but diagnostique.

Etant donné l'objet de vos recherches, auriez-vous une solution à suggérer pour tenter de dépasser ce problème ? Si l'apport d'un médicament connu (mais dont la posologie reste à déterminer au cas-par-cas) peut permettre d'améliorer l'acquisition de nouveaux comportements chez un enfant autiste de 10 ans (Paul Testanière), une solution aussi rapide que possible serait évidemment souhaitable. Paul ayant déjà fait une crise d'épilepsie, la prescription de Valproate ne pose pas de difficulté; mais il serait préférable de savoir avant si un dosage approprié de ce même médicament pourrait également influencer favorablement le cours de son développement.

Dans l'attente de votre réponse, veuillez agréer, cher collègue, l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Dominique Béroùle
Chercheur en Sciences Cognitives, CNRS
LIMSI-CNRS
01 69 85 81 11
dominique.beroule@limsi.fr

[1] Toffano-Nioche C, Béroùle D, Tassin JP (1998) A functional model of some Parkinson's disease symptoms using a Guided Propagation Network, Artif Intell Med. Nov;14(3):237-58.

[2] Essa MM & al (2010) Altered activities of monoamine oxidase A in Omani Autistic children, Int. Jour. Biolog. Med. Res. 2(3): 811-813

[3] Cohen IL1, Liu X, Schutz C, White BN, Jenkins EC, Brown WT, Holden JJ (2003) Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism, Clin Genet. 64(3):190-7.

[4] Piton, A. & al. (2014) 20 ans après: a second mutation in MAOA identified by targeted high-throughput sequencing in a family with altered behavior and cognition Europ. J. Hum. Genet. 22: 776-783

[5] Bortolato M1, Godar SC, Alzghoul L, Zhang J, Darling RD, Simpson KL, Bini V, Chen K, Wellman CL, Lin RC, Shih JC (2013) Monoamine oxidase A and A/B knockout mice display autistic-like features Int J Neuropsychopharmacol.16(4):869-88

[6] Kaustubh Supekar & al (2013) Brain Hyperconnectivity in Children with Autism and its Links to Social Deficits, Volume 5, Issue 3, p738–747, 14 Nov.

[7] Christopher Lee Keown, Shih P, Nair A , Peterson N, Mulvey ME, Müller RA (2013) Local Functional Overconnectivity in Posterior Brain Regions Is Associated with Symptom Severity in Autism Spectrum Disorders, Volume 5, Issue 3, p567–572, 14 Nov.

[8] Wu JB, Shih JC (2011) Valproic Acid Induces Monoamine Oxidase A via Akt/Forkhead Box O1 Activation, Mol Pharmacol. 80(4): 714–723.

Un ré-équilibrage métabolique qui appelle une ré-éducation comportementale

Dominique Béroule

le 12 août 2015 : bilan de quatre mois de prise d'acide valproïque
(30 mg/kg quotidiens de Dépakine)

Depuis le 10 mai 2015, Paul Testanière reçoit quotidiennement une molécule nommée *acide valproïque*, sous la forme de *Dépakine*. Ce médicament, initialement prescrit dans les années 70 contre l'épilepsie, a depuis été utilisé pour réduire les épisodes d'hyperactivité chez les personnes souffrant de trouble bipolaire. On a découvert très récemment l'action stimulante de l'acide valproïque sur la production d'une enzyme: la *MonoAmine Oxydase* (MAO), par ailleurs déficitaire chez les enfants autistes.

Par un traitement 'à vie' à base d'acide valproïque, il s'agit donc de combler ce manque permanent, concernant une substance chimique intervenant peut-être dans le développement du cortex. En effet, comme son nom l'indique, la MAO oxyde (dégrade) les monoamines, ces neurotransmetteurs qui contrôlent le fonctionnement du cerveau, incluant la *Dopamine*, la *Noradrénaline* et la *Sérotonine*. Après avoir été synthétisées dans le cerveau, ces molécules doivent en disparaître une fois tenu leur rôle dans la transmission de l'influx nerveux. Si une monoamine est insuffisamment détruite, il y a risque d'"overdose", que l'organisme évite en diminuant sa production. Mais ce palliatif n'interdit pas la persistance d'un "bruit de fond" de monoamine. D'après l'hypothèse que j'avance, ce bruit perturberait la régulation interne du cerveau, en particulier pendant le sommeil...

Alors que la Dopamine et la Noradrénaline peuvent également être détruites par l'enzyme COMT, la Sérotonine est uniquement dégradée par la MAO (de type A). Un déficit en MAO-A concerne donc très directement la Sérotonine, puisque ce déficit ne peut pas être compensé par l'action d'une autre enzyme. Or, il est remarquable que la production de Sérotonine s'interrompt progressivement pendant le sommeil, pour devenir nulle pendant la phase dite de *sommeil paradoxal*. Indépendamment de tout modèle explicatif, on peut donc considérer qu'un excès de Sérotonine pendant le sommeil en perturbe les fonctions, y compris celles liées à l'apprentissage.

Dans le cadre du modèle que je propose, le sommeil permettrait la construction de nouvelles structures corticales à partir de scènes vécues et mémorisées quotidiennement par un organe connu pour sa capacité d'apprentissage immédiat : l'*Hippocampe*. Lors d'une phase précoce du sommeil, certaines zones du cortex extrairaient ensuite leurs informations préférées à partir des scènes rejouées par l'*Hippocampe*. Par ce transfert d'information, des séquences d'événements retenues par l'*Hippocampe* seraient distribuées vers les zones concernées du cortex, capables ensuite de fonctionner simultanément et d'interagir. A cause d'une 'écoute interne' défectueuse du cortex pendant le sommeil, c'est surtout son fonctionnement parallèle qui serait lésé chez la personne autiste, avec deux types de conséquences :

1. Perception et Production fonctionnent en alternance, sans entrer simultanément en action. Par exemple, Paul doit interrompre son activité pour écouter. Réciproquement, le fait qu'il porte son attention sur une perception donnée bloque ses productions (ex: verbales).
2. Les sous-systèmes perceptifs et moteurs n'agissent pas de concert. Ainsi les systèmes perceptifs anticipateurs guident mal les zones motrices. C'est le cas du système visuel périphérique qui devrait contrôler les saccades oculaires. C'est également le cas du système émotionnel chargé de faciliter le choix inconscient et immédiat des actions les mieux adaptées au contexte courant.

La présence d'un 'bruit sérotoninergique' pendant le sommeil peut être mise en cause dans ces dysfonctionnements.

La prise quotidienne de Dépakine est destinée à rétablir le métabolisme normal de la Sérotonine : la destruction régulière des monoamines par la MAO permet à l'organisme de les produire en plus grande quantité. Sur 24 h, le profil de la variation de monoamines dans le cerveau serait donc plus contrasté qu'avant le traitement : une annulation progressive (sauf pour la Dopamine) pendant le sommeil, et une augmentation de tous ces neuromodulateurs pendant la période d'éveil.

Il faut insister sur l'unique rôle de soutien de ce médicament. En effet, l'acide valproïque "débloque un verrou", ouvrant à Paul la possibilité de se reconstruire à partir de ses nouvelles expériences quotidiennes. S'il reste dans la répétition des comportements précédant le traitement, ceux-ci seront simplement consolidés pendant les phases nocturnes de mémorisation corticale, ce qui serait contraire à l'effet attendu. Il faut donc dès que possible donner du grain à moudre à ce moulin qui se met à tourner. L'aspect éducatif est donc fondamental dans le protocole de traitement. Sans une rééducation qui tente à la fois d'effacer les mémorisations anciennes défectueuses et d'ajouter de nouvelles connaissances, le médicament en question est inutile.

Les conséquences déjà observées du traitement actuel comportent des aspects plutôt positifs et d'autres - parfois en apparence seulement - négatifs.

Points positifs :

Des améliorations ont été observées sur la base de différents critères de description de l'autisme.

- Humeur : Au sein de sa famille notamment, Paul est généralement joyeux, sans tendance dépressive. Il recherche les contacts avec ses proches (plutôt "câlin").
- Attention : Alors que Paul était souvent en mouvement libre et répétitif (stéréotypie), il semble aujourd'hui mieux "connecté" à un environnement qu'il découvre parfois du regard. De plus, il tend à diversifier ses activités au cours de la journée. Plus attentif, il s'intéresse à son entourage : il "écoute". Il est important de signaler que cette baisse d'hyperactivité sans objet n'est pas accompagnée d'une diminution de tonus.
- Sommeil : Du *Tryptophane* (précurseur de la Sérotonine) avait été prescrit par le Dr Skorupka qui suivait Paul précédemment. Cette prescription était certainement motivée par le déficit en Sérotonine observé chez les enfants autistes. Or, on a vu qu'une faible production de Sérotonine pouvait être la conséquence de sa mauvaise dégradation par la MAO-A. Un supplément de Sérotonine en soirée était sans doute contre-productif, en accentuant le "bruit sérotoninergique" pendant les phases de sommeil. Une fois interrompu ce traitement, le sommeil de Paul s'est amélioré. La prise de Dépakine a par la suite équilibré la quantité de sommeil, et certainement modifié sa qualité par l'apparition de cycles différenciés (phénomène qui reste à vérifier par un électroencéphalogramme - EEG). A noter également que, sous l'effet de la Dépakine, une augmentation de Mélatonine devrait suivre celle de son précurseur : la Sérotonine. L'effet assoupissant de la Mélatonine étant lié à la baisse de luminosité solaire en soirée, cet effet sera surtout visible l'hiver prochain.
- Gestion des émotions : les pleurs et la gaieté sont mieux en rapport avec le contexte présent. Une chute de vélo engendre une difficulté à remonter en selle ; un éloignement du milieu familial produit temporairement des émotions négatives et un sommeil perturbé. De l'agressivité peut accompagner un échec (cf: rapport** du Dr Renault, Neuropsychologue). Au contraire, une récompense après un exercice réussi est apparemment appréciée. A noter que Paul semble manifester son agacement à la demande de réaliser un exercice sans nouveauté.
- Sensibilité au bruit : Paul paraît moins perturbé par les bruits environnants. Dans une large réunion amicale et familiale, il se promène parmi les invités, alors qu'il aurait auparavant fui ce genre d'événement festif et bruyant.
- Capacité de suivi et de fixation du regard : Comparé au regard 'de biais' habituel chez l'enfant autiste, une activité oculomotrice satisfaisante a été constatée par le Dr Renault lors d'un exercice de 'suivi neurovisuel'. D'après mes hypothèses, cette évolution rendrait compte de l'acquisition de nouvelles connexions entre des sous-systèmes perceptifs parallèles : le système visuel

‘périphérique’ guidant les saccades oculaires pour que le système ‘central’ (relié aux capteurs du centre de la rétine) puisse correctement percevoir son environnement.

- Apprentissage à long-terme : Est-ce que Paul tient compte d’une consigne donnée la veille ou la semaine précédente ? Cela semble être le cas, mais cette dimension indispensable à une rééducation efficace mériterait d’être systématiquement vérifiée et encouragée. Concernant l’acquisition durable de compétences, une nette amélioration a été observée dans les tests de reconnaissance de formes (‘les améliorations comportementales sont indéniables’ **). Très récemment, Paul a fait preuve d’autonomie dans une préparation culinaire (i.e.: poudre de chocolat cuite dans une casserole sur le gaz). Sans répondre à une demande de son entourage, il s’agissait d’une tentative d’imitation non-immédiate d’un comportement relativement élaboré et observé longtemps avant.

points négatifs :

- L’expression orale reste stéréotypée, avec peu de prosodie et de rares productions spontanées (ex: ‘maman va nettoyer !’, exprimé avec à-propos). A noter une aptitude à l’imitation de chansons, ce qui signifie que la prosodie est convenablement perçue et produite, mais qu’elle est actuellement sous-employée pour la production verbale. Paul s’exprime sans construction syntaxique, par des phrases courtes considérées globalement, comme s’il s’agissait de ‘mot longs’. La possibilité de combiner des éléments ne semble pas encore avoir été intégrée, de même que la mobilisation simultanée d’informations syntaxiques et sémantiques pour produire des énoncés. Cependant, de courtes interactions avec des proches, embryons de dialogues, ont déjà montré une mise en contexte de l’expression orale.
- Miction nocturne accidentelle : Paradoxalement, c’est un événement positif puisqu’il signifie un rétablissement de la phase de sommeil profond qui précède le sommeil paradoxal (à confirmer prochainement par un EEG pratiqué pendant 2 heures après la phase d’assoupissement). On verra ainsi apparaître les signaux rapides caractéristiques du sommeil paradoxal, après les phases de sommeil profond à ondes lentes (absentes du précédent EEG).
- Pics d’activité : L’augmentation des niveaux de monoamines va de pair avec un éveil plus grand pendant la journée, pour un enfant dont la panoplie de comportements reste encore limitée. On peut donc voir réapparaître des mouvements répétitifs et quelques manifestations d’agressivité, mais associés à une situation compatible (ex: chez Paul, battement des mains pour manifester le contentement).

Conclusion

L’autisme n’est pas la manifestation de comportements inhibés, qui seraient restituables rapidement par un médicament, quel qu’il soit. Dans cette pathologie, le cerveau a certainement connu un défaut de développement des structures corticales qui interagissent à l’intérieur de chaque niveau de traitement (du perceptif au comportemental). Sans que la Dépakine ait pu apporter une solution immédiate aux diverses manifestations de l’autisme, le bilan est plutôt positif à seulement quatre mois du début du traitement. En corrigeant une cause biologique probable d’un déficit d’apprentissage, la prise de ce médicament offre une perspective nouvelle dans l’éducation de Paul, en tenant compte du fait que plusieurs années de handicap ont engendré des habitudes inappropriées. Mais alors que certaines habitudes d’origine autistique demeurent, son attitude a changé. Par le nouveau regard qu’il porte sur son environnement et son entourage, les envies qu’il exprime, son attention parfois durable, son profil se rapproche aujourd’hui de celui d’un enfant retardé qui vient d’être doté d’une capacité d’apprentissage. Sachant que les consignes données par les éducateurs sont mieux retenues, une rééducation efficace devrait inclure la répression d’anciens comportements inadaptés, en parallèle avec l’adoption de nouvelles règles comportementales.

Si l’éducation a véritablement comme objet de construire le système neuromodulateur du cerveau, il est sans doute préférable de transmettre à ce système des réflexes adaptés à chaque situation particulière, agissant (sans qu’on le réalise) à un moment donné, sur une zone corticale spécifique, plutôt qu’un médicament psychotrope qui calmerait globalement à tout moment l’ensemble du système. Cette alternative de traitement peut être rapprochée de la question posée par

les enfants diagnostiqués hyperactifs, dont certains sont plutôt insuffisamment éduqués que réellement porteurs d'une pathologie mentale.

Remarque finale : Sur le plan pratique, lorsque Paul présente un comportement inadapté à une situation donnée, il pourrait être réprimandé de manière systématique, au moins pendant la période nécessaire à la suppression de ce comportement dans un contexte précis. Il devrait en effet être aujourd'hui capable d'une meilleure prise en compte du contexte dans ses actions : une aptitude à encourager. Une récompense pourrait également ponctuer le fait qu'il vient de suivre une consigne apprise la veille. Pour aller vers une acquisition de langage élaboré, l'accent pourrait être mis sur l'apprentissage de sons élémentaires (ou lettres), et surtout leurs combinaisons en syllabes, puis en mots... comme pour un très jeune enfant en phase d'apprentissage de la lecture. Par ailleurs, des exercices existent sans doute pour solliciter les dimensions syntaxique et sémantique en parallèle. Quant à l'amélioration de l'exploration visuelle, différents exercices sont proposés par le Dr Renault dans son rapport**. Une stratégie de rééducation incluant ces différents exercices pourrait être conçue, en liaison avec les méthodes actuelles de prise en charge de Paul (Montessori, Makaton, Alphas,..).

** Compte-rendu de Suivi Neurovisuel (29 juillet 2015), Dr D. Renault, Unité Fonctionnelle Vision et Cognition, service Neurologie de l'Hôpital Rothschild, CNRS.

Quelques questions fréquemment posées...

- Si l'autisme est attribuable à un déficit en MAO dès la naissance, comment se fait-il que les symptômes apparaissent parfois plusieurs mois - voire deux ans - après un début de développement apparemment sans problème ?

Dans le modèle proposé, l'Hippocampe peut donner le change chez le nouveau-né, en retenant des informations séquentielles, qui peuvent même être reproduites : les circuits perceptifs pourraient en effet y être utilisés temporairement en mode 'Production', sans parallélisme possible avec la Perception, mais permettant à l'enfant d'imiter ce qu'il a entendu. C'est seulement lorsque les acquisitions (perturbées) du cortex s'exprimeraient par la suite à la place de l'Hippocampe, que des signes d'autisme apparaîtraient.

- Comment une seule molécule déficitaire pourrait-elle être la cause de la variété des symptômes du spectre autistique ?

Dans le modèle proposé, c'est l'intensité du déficit en MAO qui serait en cause. Tous les sous-systèmes cérébraux n'auraient pas besoin de la même quantité de Sérotonine. Un léger excès de Sérotonine (dû à un faible déficit en MAO) perturberait seulement la création de liaisons entre les modules du cerveau les plus anticipateurs (ex: modules émotionnels, modules initiateurs de saccades oculaires,...) et les actions normalement associées. Dans ce cas, les aspects sensorimoteurs - dont le langage - ne seraient pas perturbés, mais l'enfant dirigerait mal son regard et n'agirait pas toujours de manière appropriée dans une situation donnée ('autisme léger', Asperger). Un 'bruit sérotoninergique' plus intense atteindrait le contenu même des modules qui anticipent les comportements adaptés au contexte : l'enfant ne détecterait pas les stimuli significatifs dans son environnement. Enfin, à l'extrémité du spectre autistique, un très fort déficit en MAO toucherait également la capacité sensorimotrice, incluant des répétitions d'actions 'insensées' dues à une sur-connectivité inadaptée du cortex (créée pendant le sommeil, d'après mes hypothèses).

- On sait aujourd'hui que la prise d'acide valproïque chez la femme enceinte induit l'apparition de symptômes autistiques chez l'enfant issu de cette gestation. Comment se fait-il que la même molécule constitue également une clé possible pour sortir progressivement de l'autisme ?

La MAO-A est produite par un gène. Pour participer à la fabrication d'une molécule donnée, un gène s'exprime sous certaines conditions, et à certaines phases du développement de l'organisme (y compris le fœtus). La régulation de l'expression génétique est fondamentale, et implique vraisemblablement ce qu'on appelle un mécanisme de rétroaction. C'est un 'signal en retour' qui permettrait notamment qu'un gène fabrique une molécule en quantité suffisante. Si un gène du

fœtus est prêt à fabriquer de la MAO, mais que cette molécule est déjà présente dans son milieu (à cause de la prise d'acide valproïque par la mère), ce gène MAO va seulement compléter la quantité manquante. L'enfant naîtra avec une incapacité à produire la quantité optimale de MAO : uniquement la différence entre cette quantité "normale" et celle induite chez la mère par l'acide valproïque présent accidentellement pendant la phase d'expression du gène MAO-A.

Remarque : La situation décrite ci-dessus est assez comparable à celle d'un nouveau-né dont la mère a fumé en cours de grossesse: les pleurs excessifs du bébé traduisent un manque de nicotine, celle présente dans son milieu avant sa naissance. S'il y a prise d'acide valproïque pendant la gestation, cette même molécule devrait être donnée à l'enfant pour combler le déficit induit à sa naissance. Mais alors que l'absence de nicotine (à laquelle le bébé finit par se désaccoutumer) ne nuit pas au métabolisme du cerveau, il n'en est pas de même d'un déficit de régulateur naturel (MAO) qui perdure.

Protocole expérimental de détermination d'une posologie d'acide valproïque (VPA) susceptible de combler un déficit en Monoamine Oxidase A (MAO-A)

Dominique Béroule, 10 novembre 2014

I. Situation et Objectif

Les faits :

- Dans le cerveau, on sait que la production de deux *monoamines neuromodulatrices* diminue pendant les phases de *sommeil profond*, pour s'interrompre pendant les phases de *sommeil paradoxal*.
- L'une de ces monoamines, la *sérotinine*, est uniquement dégradée par l'enzyme *Monoamine Oxidase de type A* (MAO-A).
- Un déficit en MAO-A a été observé en moyenne chez des enfants autistes (Fig.1), entraînant vraisemblablement un « bruit de fond » de sérotinine pendant le sommeil, alors qu'elle devrait être silencieuse.

Hypothèse :

- Dans un modèle cognitif, la présence de sérotinine pendant le sommeil empêcherait le transfert nocturne d'informations enregistrées quotidiennement dans l'*hippocampe*, vers les zones corticales concernées. Sur une simulation informatique du modèle, les événements enregistrés par l'*hippocampe* peuvent être 'rejoués' lorsque le système n'est plus en interaction avec son environnement. Si le paramètre 'sérotinine' est alors non nul, une zone 'à l'écoute' connaît une sur-connectivité inadaptée, par rapport au même transfert réalisé efficacement 'sans sérotinine'. Se construisent également des structures qui mémorisent des répétitions d'un même comportement élémentaire, plutôt que des séquences de comportements variés. Ces simulations peuvent être rapprochées de phénomènes appartenant au spectre autistique.

L'objectif de cette étude est d'abord d'évaluer un éventuel déficit en MAO-A chez un enfant autiste, comparé au niveau de référence mesuré dans la même fratrie chez un enfant sans trouble du développement. Si ce déficit est significatif, la molécule active du médicament envisagé pour rééquilibrer la neuromodulation devrait être un promoteur de MAO-A, tel que l'*acide valproïque*. Un tel médicament existe : le *Valproate*, utilisé essentiellement depuis 1968 comme antiépileptique, mais également pour gérer les troubles bipolaires.

En remontant les relations de cause-à-effet suivantes, on cherchera la posologie de *Valproate* correspondant à un déficit observé en MAO-A. Prise de x g de Valproate \Rightarrow surplus v d'acide valproïque (VPA) $\Rightarrow m\%$ supplémentaire d'activité de MAO-A \Rightarrow compensation du déficit d observé.

Remarque : Très certainement suite au rapprochement entre la sur-connectivité cérébrale dans l'épilepsie et celle découverte dans l'autisme, l'hôpital pour enfants de Boston vient de lancer un projet intitulé « Traiter l'autisme et les crises d'épilepsie avec de l'acide valproïque ». « *Les chercheurs prédisent que l'administration d'acide valproïque réduira les crises d'épilepsie et pourrait améliorer les symptômes autistiques liés au sommeil, au langage, à l'humeur, l'irritabilité, l'attention, les aptitudes motrices et les problèmes sensoriels. C'est la toute première étude de ce type; en cas de succès, elle pourrait ouvrir une nouvelle possibilité de traitement fondée sur un marqueur assez commun et mesurable de l'autisme. Au final, les résultats de cet essai pourrait être utilisés pour concevoir une étude clinique étendue plus concluante pour un traitement par l'acide valproïque de l'autisme et des signes épileptiques associés.* »

II. Méthode globale

1°/ Déficit MAO-A. Mesures des taux de *Resorufin* 1/ individu de référence, autour de 40 µM (Fig.1 en fin de texte) et 2/ individus testés (autour de 30 µM sur la Fig.1). Pour chaque sujet testé, la différence entre ces deux valeurs correspond au déficit à combler par une posologie de VPA appropriée.

A déterminer:

- Relation (**R1**) entre une concentration donnée de *resorufin* (en micro Mole : µM) et l'activité catalytique correspondante de MAO-A (en % d'une 'activité de base' fixée à 100%) : voir la Figure 2A ci-après.
- Relation (**R2**) entre une concentration donnée d'acide valproïque (en milli Mole : mM) et la posologie correspondante de *Valproate* (en mg).
- Demi-vie de la MAO dans l'organisme. Cette information devrait être prise en compte pour déterminer l'intervalle entre chaque prise de *Valproate*.

2°/ Connaissant la relation **R1**, on déduit l'accroissement nécessaire d'activité catalytique de MAO (de 150% à 350%) (Mesures d'activité catalytique www.perrin33.com/enzym/tech/mesuredenzymesactivite-1.php)

3°/ En utilisant le graphe A (Fig.2), on détermine la concentration correspondante d'acide valproïque (VPA en milli Mole, de 1 à 10).

4°/ Connaissant la relation **R2**, on déduit le dosage théorique optimal de *Valproate* (en mg). Le dosage serait progressivement augmenté à un rythme hebdomadaire durant 4 à 6 semaines. Avant chaque augmentation, une prise de sang sera réalisée pour les tests ultérieurs d'affinage de la prescription.

III. Evaluation d'un déficit éventuel en MAO (1°/ de la méthode globale ci-dessus)

Exemple d'outil : Kit de tests de MAO: MAK136 Sigma / Monoamine Oxidase Activity Assay Kit

100 tests fluorométriques adaptés à la détermination d'activité MAO sur des échantillons biologiques et l'examen d'inhibiteurs de MAO. Peut analyser soit la **MAO-A seule**, soit la MAO-B seule, soit les deux à la fois.

www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/MAK136?lang=fr®ion=FR&gclid=CKnHx6-AkMECFbPJtAodEFcAnQ

Contrainte: Dans la situation actuelle, il n'est pas possible de mener toute une série de tests pour évaluer d'abord un éventuel déficit de MAO-A, puis, le cas échéant, affiner en plusieurs étapes le dosage du *Valproate*. Deux sessions de test sont cependant envisageables, la deuxième permettant d'affiner la posologie à partir d'échantillons sanguins prélevés au cours d'une période d'observation (de un à deux mois). Un prélèvement sanguin chez l'enfant-référence, un mois avant le 1^{er} test, permettra d'évaluer une éventuelle dégradation de MAO-A au cours de la période d'observation.

La première session permettra un diagnostic immédiat sur l'intérêt d'entamer un traitement à base de *Valproate* pour deux enfants atteints respectivement d'autisme et d'Asperger. Ce sera le cas si un déficit significatif est observé [1], en principe moindre pour Asperger. L'effet maximal d'une prise donnée de *Valproate* étant visible après 48h (durée nécessaire à la stabilisation du niveau de MAO-A [Figure B]), chaque prélèvement sanguin serait effectué de deux jours à une semaine après chaque prise du médicament, juste avant un changement de dosage. Pour chaque enfant, le dosage optimal théorique $D0$ sera calculé à partir des mesures de MAO. La seconde session consisterait à analyser l'ensemble des échantillons prélevés pendant la période d'observation pour quelques concentrations de *Valproate* distribuées autour du dosage prévu par la théorie, et ce, pour chaque enfant : $D1=D0-2d$, $D2=D0-d$, $D3=D0$, $D4=D0+d$, $D5=D0+2d$, avec $D5 < 125\text{mg/L}$ (dose max.). A l'issue de cette seconde session, on devrait pouvoir fixer la posologie d'un médicament qui serait prescrit à vie, avec contrôles sanguins, en parallèle d'une rééducation adaptée.

En conclusion, la prise de *Valproate* pourrait autoriser le « transfert » effectif de comportements mémorisés quotidiennement dans l'Hippocampe vers le cortex. Grâce à ce médicament, le cortex serait placé pendant le sommeil dans un état biochimique adapté à l'acquisition des comportements stockés précédemment pendant l'éveil. A supposer que cette hypothèse soit valable, la principale inconnue concerne la présence avérée au début du traitement d'une sur-connectivité corticale, créée pendant des années de mémorisation pathologique. Il faut ici compter sur la neuromodulation et la neurogénèse pour que cette connectivité-parasite soit progressivement inhibée au profit de nouvelles structures neuronales efficaces. Si le protocole proposé ici donnait les résultats attendus, chaque enfant autiste devrait être traité au cas-par-cas. Compte-tenu de l'étendue du spectre autistique, une étude statistique portant sur un grand nombre d'enfants ne serait en effet d'aucune utilité pour déterminer une posologie adaptée.

Activities of MAO A and B in plasma of Omani autistic children

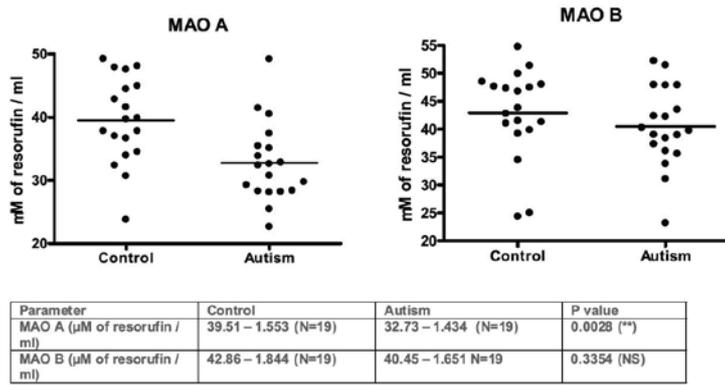


Figure 1. D'après [1]. Le niveau d'activité de MAO-A est significativement plus bas, sur une moyenne réalisée avec 19 enfants autistes, que dans le groupe-témoin (graphe de gauche), alors que le niveau de MAO-B est sensiblement le même dans les deux groupes (graphe de droite).

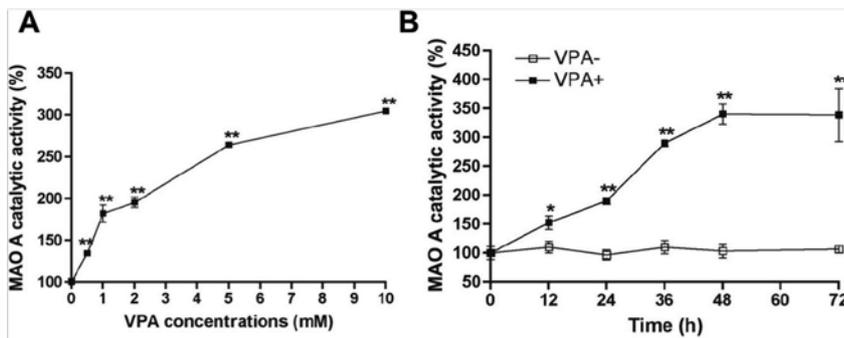


Figure 2. D'après [2]. VPA activated MAO A catalytic activity, mRNA level, and promoter activity in BE(2)C cells. **A** : MAO A catalytic activity was determined in BE(2)C cells treated with VPA at various concentrations (0.5, 1, 2, 5, and 10 mM) or vehicle for 24 h (mean \pm S.D., $n = 3$). MAO A catalytic activity in cells treated with vehicle was set as 100%. **B** : MAO A catalytic activity was determined in BE(2)C cells treated with 1 mM VPA or vehicle for various times (12, 24, 36, 48, and 72 h). MAO A catalytic activity determined at the starting point of the treatment was set as 100%.

[1] *Altered activities of monoamine oxidase A in Omani Autistic children* Int. Jour. Biolog. Med. Res. (2010) www.biomedscidirect.com/journalfiles/IJBMRF2011274/altered_activities_of_monoamine_oxidase_a_in_omani_autistic_children_a_brief_report.pdf

[2] *Valproic Acid Induces Monoamine Oxidase-A via Akt/Forkhead Box O1 Activation*, Mol Pharmacol. (2011) www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187529/