



## **Cérémonie de réception des nouveaux membres – Le 23 juin 2015**

### **De l'importance de la diversité génétique et neuronale chez l'Homme**

Thomas BOURGERON, *membre de l'Académie des sciences*

Monsieur le président, monsieur le vice-président, madame et monsieur les secrétaires perpétuels, mesdames, messieurs

C'est un très grand honneur et un intense plaisir d'être parmi vous.

Je vais commencer mon discours par une introduction à mes recherches actuelles sur l'autisme, puis je préciserai trois objectifs que je me suis fixés et que je poursuivrai à l'académie. Enfin, je remercierai mes héros scientifiques ou non scientifiques qui m'ont permis d'être ici parmi vous.

Mon travail concerne la vulnérabilité génétique à l'autisme. Plus généralement, je m'intéresse au cerveau social. Comment arrivons nous à communiquer, à interagir avec les autres, à avoir un instinct social. Pour certaines personnes ces questions paraissent très éloignées de la biologie mais comme le disait très justement Claude Bernard : « c'est ce que nous croyons déjà savoir qui nous empêche d'apprendre ! »

J'ai la chance d'avoir une équipe merveilleuse à l'institut Pasteur qui regroupe des généticiens, des neurobiologistes et des psychiatres autour d'un même objectif : comprendre l'autisme ou plutôt les autismeS. En effet, l'autisme est défini par des déficits dans les interactions sociales et par la présence de stéréotypies, mais les personnes avec autisme, qui sont environs 500 000 en France, sont aussi très différentes les unes des autres. En 2003, nous avons identifié les premiers gènes associés à ce syndrome complexe en particulier chez des personnes sans déficience intellectuelle : ces gènes localisés sur le chromosome X s'appelaient *neurologines 3* et *neurologine 4X*. Si ces premiers gènes n'expliquaient que très peu de cas, cette découverte a permis de mieux définir les gènes qui pouvaient être en cause.

Ici je voudrais préciser que si nous avons montré que ces mutations étaient associées à l'autisme, ces protéines étaient connues des neurobiologistes. Cette découverte n'aurait donc pas pu voir le jour sans la recherche fondamentale menée par des centaines de chercheurs à travers le monde.

À partir de l'identification de ces premiers gènes, nous en avons identifié d'autres en particulier le gène *SHANK3* sur le chromosome 22 qui est associé à des formes sévère du trouble autistique avec déficience intellectuelle. Depuis ces dernières années, c'est plus de 200 gènes qui ont été identifiés dans l'autisme.

Quand je pense que l'on dit encore ici ou là qu'il n'y a pas de gènes associés à l'autisme !



La question que nous nous posons maintenant n'est donc plus : y a-t-il des gènes dans l'autisme ?, mais plutôt: où sont-ils ? Qui sont-ils ? Et surtout quelles sont leurs fonctions biologiques ? Nous avons d'ailleurs déjà avancé sur ces questions.

Pour faire bref, nous savons maintenant que la majorité de ces gènes participe à l'établissement de la connectivité neuronale lors du développement de notre cerveau. En effet, une partie de ces gènes joue un rôle crucial dans le remodelage de la chromatine (la régulation des gènes) ainsi que dans la formation et le maintien des points de contacts entre les neurones : les fameuses synapses.

Grâce à ces découvertes, nous pouvons maintenant étudier des modèles animaux. Nous avons montré entre autre que les souris mutantes pour ces gènes de vulnérabilité à l'autisme montraient des problèmes d'interactions sociales et même de vocalisation. Vous ne le savez peut-être pas mais les souris vocalisent dans l'ultrason ! Les souris mutantes montrent des anomalies quantitatives et qualitatives de leurs vocalisations.

Nous ne savons toujours pas ce qu'elles disent mais on y travaille !

Les perspectives de nos travaux portent à la fois sur une meilleure compréhension de l'architecture génétique de l'autisme et sur la possibilité de regrouper plus finement les différentes formes d'autisme. À partir de ces résultats, nous allons pouvoir tester de nouveaux traitements qui nous l'espérons pourront améliorer le quotidien des patients et de leurs familles.

Tous ces résultats n'auraient jamais pu voir le jour sans les collaborations extraordinaires que j'ai depuis plus de 10 ans avec les psychiatres à travers le monde en particulier les professeurs Marion Leboyer et Richard Delorme en France et Christopher Gillberg en Suède. Ces travaux n'auraient jamais pu voir le jour sans les sponsors qui m'ont soutenu. Je pense en particulier à la fondation FondaMental, la fondation Bettencourt-Schueller et la fondation Orange. Enfin ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans les familles qui participent à nos études et que nous tenons informées le plus possible des résultats de la recherche : pour avancer ensemble.

Mes trois objectifs au sein de l'académie porteront sur l'éloge de la diversité, la diffusion des méthodes scientifiques et le partage des données.

Diversité : Je suis généticien et faire l'éloge de la diversité est pour moi une évidence. L'Europe a condamné 5 fois la France (en 2004, 2007, 2008, 2012, 2014) pour le traitement infligé aux personnes avec autisme dans notre pays en particulier à la très grande difficulté pour les enfants d'accéder à l'école. De plus en plus, nous imposons l'efficacité à court terme et c'est malheureusement très souvent au détriment de la diversité. La science doit aider à soulager et à guérir, mais elle doit aussi aider à ce que les personnes différentes soient plus acceptées au sein de nos sociétés. C'est aussi notre devoir de scientifique de faire une place à la diversité des hommes et des femmes et de tout ce qui fait que notre vie vaille la peine d'être vécu.



Méthode : J'enseigne la génétique depuis plus de 20 ans à l'Université. Transmettre le savoir a toujours été un objectif majeur pour moi. En effet, la science est souvent réduite à un moyen de modifier la nature. La science est avant tout pour moi un moyen de comprendre la nature. Ce qui est unique et splendide dans la science est qu'aucun scientifique même académicien ne détient la vérité et qu'un jeune étudiant ou étudiante en thèse si il/elle a utilisé une méthode rigoureuse peut remettre en question les dogmes les plus solides.

Partage : Le partage des données est un enjeu énorme pour la science au 21ème siècle. Malheureusement, pour de nombreuses raisons que je ne vais pas détailler aujourd'hui, ce partage des données n'est pas toujours effectué ou de façon peu efficace. Il faut donc aller vers plus de « science ouverte » et améliorer ce partage pour accélérer la recherche, la rendre plus robuste et pour que des pays qui n'ont pas les ressources financières pour générer les données - mais qui ont des chercheurs extrêmement doués - puissent y avoir accès.

Il est temps maintenant de remercier mes héros. Je commencerai par mes héros scientifiques qui m'ont formé à la science :

Mon professeur de biologie au collège « Monsieur Bernard » que j'ai perdu de vue mais qui a été le premier à me donner le goût pour la science. Bernard Dujon et son enthousiasme m'ont poussé à faire de la recherche !

Claude Lance dans le laboratoire de biologie végétale où quand j'avais 23 ans j'épluchais 4 kilos de pomme de terre tous les 2 jours pour extraire quelques microgrammes de mitochondries et d'isoler la succinate déshydrogénase!

Pierrot Rustin et Agnès Rötig qu'Arnold Munnich a eu le génie de trouver dans ce même laboratoire de biologie végétale, quelques années plus tôt pour travailler sur les maladies mitochondriales chez l'enfant. Ils ont été des mentors extraordinaires pendant ma thèse. J'ai tellement appris à leurs côtés en particulier à toujours innover !! ....

Puis il y eu mon arrivée à l'Institut Pasteur comme Maître de conférence et ma rencontre avec Marc Fellous et Lluís Quintana Murci qui m'ont montré de nouvelles facettes de la génétique humaine en particulier, le domaine extraordinaire de la génétique des populations.

Je remercie aussi Jean Pierre Changeux et Christine Petit qui ont été assez téméraires pour croire que mes recherches sur l'autisme étaient solides et qui m'ont permis d'avoir un groupe à 5 ans au sein du département de Neurosciences de l'Institut Pasteur.

Enfin, tous les membres de mon équipe. Ce sont des gens fabuleux qui sont à l'origine des découvertes. Je pense à Stéphane Jamain, Hélène Quach, Christelle Durand qui ont commencé cette histoire quand personne n'y croyait.



Je voudrais terminer par remercier mes amis et ma famille :  
Mon père et ma mère qui c'est évident ne m'ont pas transmis que des gènes !! Ma sœur avec qui je partage aussi plus que les gènes !  
Je terminerai par les héros de tous les instants ma future femme Sandrine et mes deux enfants Arsène et Mona sans qui il est certain que je ne serais pas ici.

Merci à vous tous pour votre attention.