

1-1-1999

Un Modele D'Autisme Chez le Cobaye [A Guinea Pig Model of Autism]

J. Caston

Daniel Mellier

Henry Godfrey
New York Medical College

N. Delhay-Bouchaud

Jean Mariani

Follow this and additional works at: https://touro scholar.touro.edu/nymc_fac_pubs

 Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Caston, J., Mellier, D., Godfrey, H., Delhay-Bouchaud, N., & Mariani, J. (1999). Un Modele D'Autisme Chez le Cobaye [A Guinea Pig Model of Autism]. *medecine/sciences*, 15, 73-76. <https://doi.org/10.4267/10608/1200>

This Article is brought to you for free and open access by the Faculty at Touro Scholar. It has been accepted for inclusion in NYMC Faculty Publications by an authorized administrator of Touro Scholar. For more information, please contact jogrady@nymc.edu.

Un modèle d'autisme chez le cobaye

L'autisme est une maladie qui se manifeste très précocement au cours de la petite enfance. Son diagnostic est fondé sur l'existence de troubles du comportement dont les principaux se manifestent au sein de la sphère socio-culturelle : absence de communication par le langage et anomalies des relations sociales. On constate également, chez de nombreux autistes, des comportements néophobiques (peur de la nouveauté), des stéréotypies motrices (balancements, par exemple), des perturbations de la représentation mentale de l'action, une sensibilité sélective aux sons (les sujets pouvant percevoir des sons de très faible intensité et ne pas répondre à des sons plus intenses).

Les causes « classiques » de l'autisme

Pendant longtemps, l'autisme a été considéré comme une maladie purement psychologique due à des événements s'étant produits très précocement dans l'univers socio-culturel de l'enfant. C'est ainsi que Bettelheim [1] considère que l'autisme est dû à une communication biaisée entre la mère et son bébé. Sans nier qu'un déficit relationnel de ce type puisse être un des facteurs déclenchant des comportements autistiques, il est un fait que de nombreux enfants souffrant de carences relationnelles ne sont pas autistes et que, à l'inverse, on trouve des autistes parmi des enfants n'ayant pas subi de telles carences. On reconnaît aujourd'hui à l'autisme non pas une cause, mais des causes. En effet, les manifestations comportementales de l'autisme, qui s'extériorisent dans la sphère socio-culturelle, sont le signe de symptômes-clés (altération des représentations mentales liée à une très grande difficulté à établir des relations triadiques (à trois personnes) et à un dysfonctionnement des mécanismes de l'atten-

tion partagée), qui sont eux-mêmes dus à des déficits cognitifs. Ces déficits cognitifs sont liés à des dysfonctionnements du cerveau provoqués par des causes biologiques précoces souvent inconnues mais, dans un certain nombre de cas, pour lesquelles on soupçonne une origine génétique ou liée à l'environnement (figure 1). Parmi ces dernières, on a incriminé des facteurs tératogènes d'origine virale (rubéole et virus neurotropes, en général) ou médicamenteuse (thalidomide), ainsi que des facteurs socio-culturels engendrant des troubles du développement neurologique. De nombreux facteurs susceptibles de perturber le développement du système nerveux central au cours du développement sont des causes potentielles d'autisme.

L'autisme, une maladie du développement du système nerveux

L'autisme est, actuellement, clairement considéré comme une maladie du développement du système nerveux. Dans ce contexte, il n'y a plus lieu de considérer l'autisme comme une maladie spécifiquement humaine, et il devient envisageable de chercher à en élaborer un modèle animal. L'étude des cerveaux de patients autistes (études *post-mortem* et, plus récemment, par les techniques d'imagerie cérébrale), a mis en évidence des anomalies diverses selon les sujets. C'est ainsi qu'ont été décrits des dysfonctionnements du cortex cérébral (cortex mésolimbique [2] ; cortex pariétal [3] ; corps calleux [4]), du néostriatum et du thalamus [2], de l'amygdale [5] et du tronc cérébral [6]. Toutefois, la plupart des travaux relatifs à la neuropathologie et à la neurophysiologie de l'autisme révèlent des anomalies cérébelleuses. L'implication du cervelet dans l'autisme a été décrite pour la première fois par Williams *et al.* [7] qui rapportent le cas d'un sujet présentant une perte de cellules de Purkinje et, conjointement, des symptômes autistiques. La perte des cellules de Purkinje serait plus importante au niveau du vermis que des hémisphères cérébelleux [8]. Une anomalie cérébelleuse commune à la plupart des autistes est une hypoplasie des lobules VI et VII du vermis cérébelleux [9]. Une très importante étude de Hashimoto *et al.* [10], probablement la plus vaste qui ait jamais été faite puisqu'elle comprend 102 patients autistes et 112 témoins, est la première à mentionner la présence, dès la première année de vie, des anomalies vermiennes chez les sujets autistes. Il peut paraître, *a priori*, étrange que des anomalies cérébelleuses soient

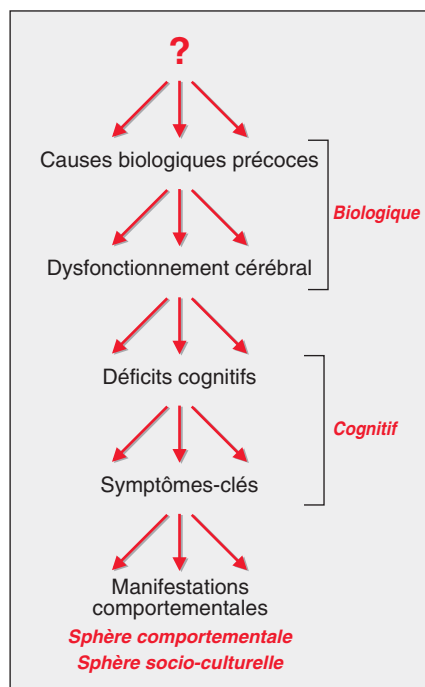


Figure 1. Schéma des relations existant entre les symptômes de l'autisme et les causes biologiques qui les sous-tendent.

considérées comme l'une des causes de l'autisme. Si on connaît l'importance du cervelet dans la régulation des fonctions motrices (posture, équilibre, motricité intentionnelle), sa participation à des fonctions cognitives n'a été mise en évidence que récemment. Il joue un rôle majeur dans la planification du mouvement et les apprentissages moteurs, les mécanismes attentionnels, l'apprentissage spatial et la mémoire spatiale, ainsi que dans les mécanismes cognitifs du langage. En outre, on a suggéré sa contribution aux comportements émotionnels et de motivation. Dire que le cervelet intervient dans tous ces comportements ne signifie pas qu'il gère, à lui tout seul, les mécanismes qui les sous-tendent. Sa participation à des fonctions aussi différentes que les fonctions motrices, spatiales et émotionnelles ne peut se comprendre que parce qu'il fait partie de systèmes impliqués dans ces différentes fonctions. C'est ainsi que le cervelet est en relation avec le cortex frontal et préfrontal, le cortex moteur et le striatum, ainsi qu'avec l'hypothalamus et le système limbique. Des anomalies cérébelleuses précoces, d'origine génétique ou non génétique, pourraient ainsi altérer la maturation des structures avec lesquelles il est en relation et provoquer les troubles du comportement connus sous le nom d'autisme.

Les cobayes autistes

Il existe une souche de cobayes (souche GS) présentant des anomalies d'origine génétique des lobules VI et VII du vermis cérébelleux ainsi, d'ailleurs, que de la couche V du cortex cérébral [11]. A l'âge d'un an, on n'observe plus aucune subdivision au sein des lobules vermiens VI et VII. Dès l'âge de 3 semaines, la taille de ces lobules est réduite comparée à celle de témoins, et l'on observe une perte de 20 % à 25 % des cellules en grains et des cellules de Purkinje. Nous avons réalisé une étude comportementale dans des conditions standardisées de laboratoire et avons comparé le comportement de ces animaux à ceux de cobayes Hartley servant de témoins [12]. Chez les deux souches de cobayes, nous avons testé: (1) les stra-

tégies motrices utilisées dans une tâche d'apprentissage moteur; (2) les capacités d'exploration spatiale; (3) les réponses aux sons; 4) les interactions sociales.

• **Stratégies motrices.** Sur un *rota rod* (mât horizontal tournant autour de son axe longitudinal à la vitesse de 3 à 9 tours/min), les cobayes GS et les cobayes Hartley sont capables de maintenir leur équilibre pendant une durée similaire et, pour ce faire, d'utiliser la marche. Leurs performances motrices apparaissent donc semblables. Toutefois, alors que les cobayes Hartley peuvent marcher sur le *rota rod* vers l'avant, vers l'arrière (à reculons) ou d'une extrémité à l'autre du *rota rod*, les cobayes GS marchent toujours vers l'avant, la tête dirigée en sens inverse de la rotation, à l'une ou à l'autre des deux extrémités du *rota rod* (toujours la même pour un cobaye donné). Par ailleurs, alors que la chute des cobayes GS est toujours due à un défaut de synchronisation de la marche (faux-pas), la chute des cobayes Hartley est le plus souvent due à une stimulation se produisant dans l'environnement (bruit, geste de l'expérimentateur...). Ces résultats montrent que la marche des cobayes GS est moins bien synchronisée que celle des cobayes Hartley, leur comportement moteur est très stéréotypé et qu'ils sont beaucoup

moins sensibles aux perturbations de l'environnement que ne le sont les cobayes Hartley.

• **Exploration spatiale.** Placés sur une planche à trous, dispositif destiné à quantifier le comportement exploratoire des animaux, les cobayes GS n'explorent pratiquement pas leur environnement, contrairement aux cobayes Hartley. Ils n'explorent jamais la partie centrale du dispositif (*figure 2A*) et le nombre total de trous qu'ils visitent est beaucoup plus faible que chez les témoins de souche Hartley (*figure 2B*). Cette absence quasi totale d'exploration se manifeste également lorsque, sortis de leur cage, les cobayes GS sont placés sur le sol de la pièce (jouant le rôle de vaste *open field*): ils restent parfaitement immobiles pendant une quinzaine de minutes alors que les cobayes Hartley se déplacent spontanément.

• **Réponses aux sons.** Soumis à des stimulations auditives de type sons purs de 500-5000 Hz et d'une intensité de 50 à 95 dB, les cobayes GS ne manifestent aucune réaction dans environ 40 % des cas alors que l'absence de réaction chez les cobayes Hartley est beaucoup plus rare (13 % des cas seulement). Qui plus est, alors que les cobayes Hartley répondent plus souvent lorsque l'intensité du son augmente, il ne paraît exister aucune

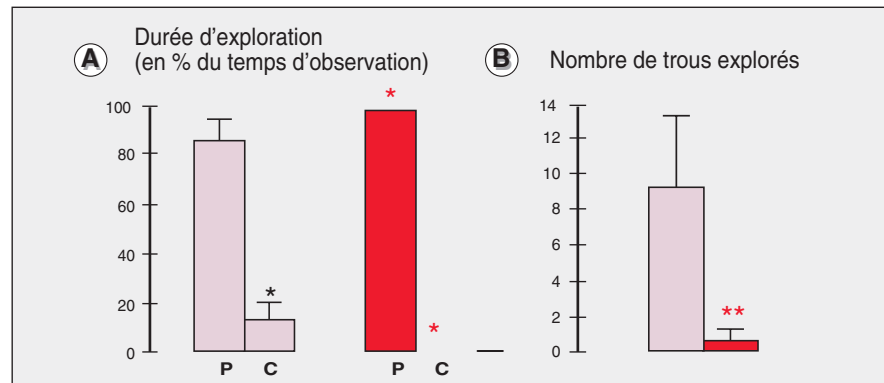


Figure 2. **Comportement exploratoire.** A. Temps passé (exprimé en pourcentage du temps d'observation, \pm SEM) dans la zone périphérique (P) et dans la zone centrale (C) de la planche à trous par les cobayes Hartley (histogrammes bistres) et les cobayes GS (histogrammes rouges). B. Nombre de trous explorés (\pm SEM) par les cobayes Hartley (histogrammes bistres) et les cobayes GS (histogrammes rouges). En A et B, les différences entre les cobayes GS et les cobayes Hartley sont significatives à $p < 0,05$ (*) ou $p < 0,01$ (**).

relation entre l'intensité du son et la réponse des cobayes GS (figure 3). Enfin, alors que les cobayes Hartley répondent dans tous les cas à des bruits familiers (voix de l'expérimentateur, bruit de clés...), les cobayes GS n'y répondent pas dans 20 % des cas.

• **Interactions sociales.** D'une façon générale, les interactions sociales sont beaucoup moins nombreuses chez les cobayes GS (figure 4A). Les interactions sociales des cobayes GS sont essentiellement passives et les interactions actives sont rares, d'autant plus rares que le partenaire est différent (les cobayes GS interagissent activement beaucoup moins avec des cobayes Hartley qu'avec des cobayes GS : figure 4B). Enfin, lorsque les cobayes GS sont mis en présence de cobayes Hartley, les premiers évitent les interactions dans un très grand nombre de cas alors que les seconds ne les évitent pas (figure 4C). Les comportements des cobayes GS, dans les situations expérimentales décrites ci-dessus, ressemblent à ceux des sujets autistes : stéréotypies motrices, néophobie et exploration très pauvre, sélectivité des réponses aux sons, évitement des interactions sociales. Le fait que la lésion cérébelleuse des cobayes GS soit similaire à celle d'un certain nombre de sujets autistes, renforce l'idée que le cerveau est impliqué dans les comportements autistiques. Ces données sont en accord avec l'implication du cerveau dans les fonctions cognitives [13] et les fonctions émotionnelles et motivationnelles. Elles suggèrent, en outre, que les rongeurs peuvent être mis à contribution pour l'étude de l'autisme ■

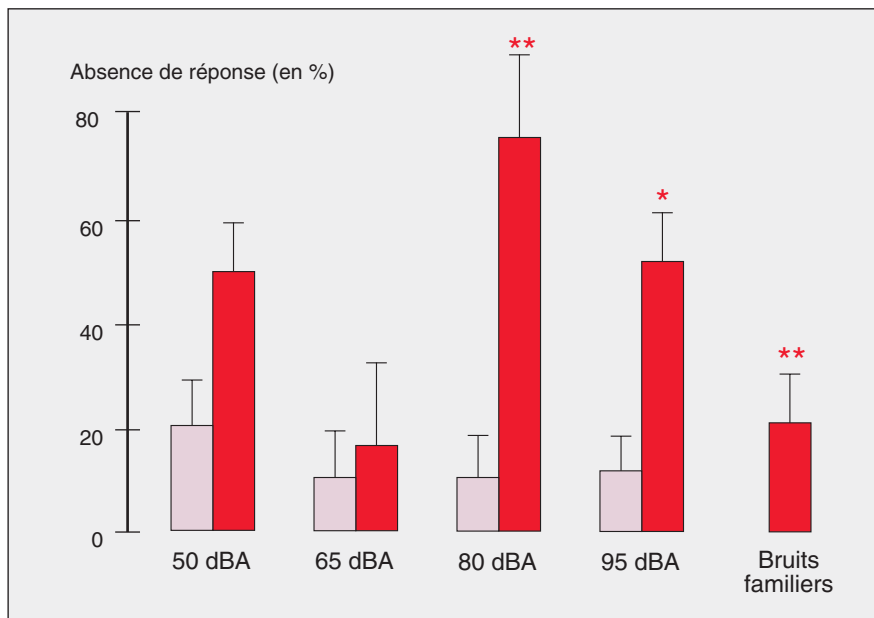


Figure 3. **Réponses aux stimulations sonores.** Pourcentage d'absence de réponse (\pm SEM) des cobayes Hartley (histogrammes bistres) et des cobayes GS (histogrammes rouges) à des sons de 50, 65, 80, 95 dBA et à des bruits familiers. Les différences entre les cobayes GS et les cobayes Hartley sont significatives à $p < 0,05$ (*) ou $p < 0,01$ (**).

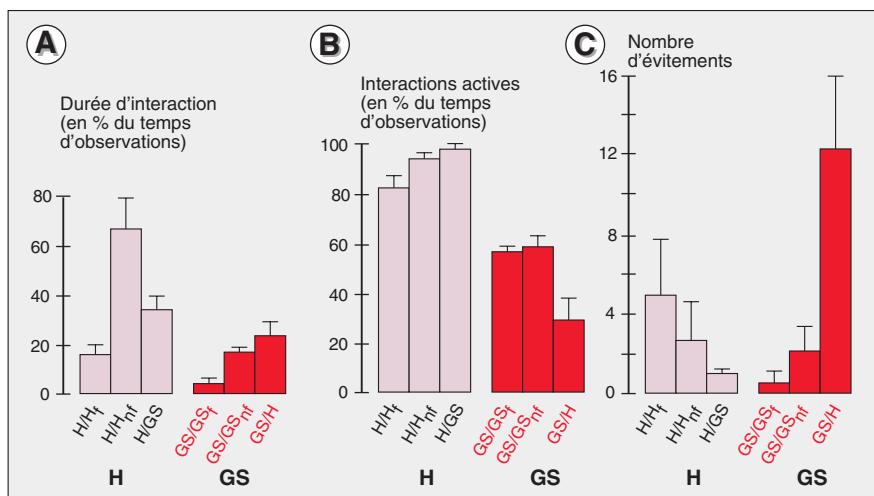


Figure 4. **Interactions sociales.** **A.** Durée des interactions, exprimée en pourcentage du temps d'observation (\pm SEM), établies par les cobayes Hartley (histogrammes bistres) et les cobayes GS (histogrammes rouges) lorsqu'un autre animal est introduit dans la cage. **B.** Durée des interactions actives, exprimée en pourcentage de la durée totale des interactions (\pm SEM), établies par les cobayes Hartley (histogrammes bistres) et les cobayes GS (histogrammes bistres) lorsqu'un autre animal est introduit dans la cage. **C.** Nombre de fois (\pm SEM) où les cobayes Hartley (histogrammes bistres) et les cobayes GS (histogrammes rouges) évitent les interactions lorsqu'un autre animal est introduit dans la cage. En A, B et C, les animaux sont exposés à la présence d'un animal familier (H/H_f ou GS/GS_f), d'un animal non familier de la même souche (H/H_{nf} ou GS/GS_{nf}) ou d'un animal de l'autre souche (H/GS ou GS/H). Les différences entre cobayes GS et cobayes Hartley sont significatives à $p < 0,05$ (*) ou $p < 0,01$ (**).

Travail réalisé grâce au soutien de la Fondation France-Télécom.

RÉFÉRENCES

- Bettelheim B. La forteresse vide. Gallimard, NRF 1969 ; 588 p.
- Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for autism. *Arch Neurol* 1978 ; 35 : 777-86.

RÉFÉRENCES

3. Courchesne E, Press GA, Yeung-Courchesne R. Parietal lobe abnormalities detected on magnetic resonance images of patients with infantile autism. *J Am Roentgenol* 1993; 160: 387-93.
4. Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995; 52: 794-801.
5. Fotheringham JB. A neurological model for childhood autism. *Can J Psychiat* 1991; 36: 686-92.
6. Ornitz EM, Atwell CW, Kaplan AR, Westlake JR. Brain stem dysfunction in autism. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1018-25.
7. Williams RS, Hauser SL, Purpura DP, Delong R, Swisher CN. Autism and mental retardation: neuropathological studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980; 37: 749-53.
8. Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, Duong T, Robinson H, Guthrie D, Ritvo A. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 862-6.
9. Courchesne E, Townsend JH, Saitoh O. The brain in infantile autism. *Neurology* 1994; 44: 214-28.
10. Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, Kuroda Y. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 1-18.
11. Lev-Ram V, Valsamis M, Masliah E, Levine S, Godfrey HP. A novel non-ataxic guinea pig strain with cerebocortical and cerebellar abnormalities. *Brain Res* 1993; 606: 325-31.
12. Caston J, Yon E, Mellier D, Godfrey HP, Delhaye-Bouchaud N, Mariani J. An animal model of autism: behavioural studies in the GS guinea pig. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2677-84.
13. Lalonde R. Cerebellar contributions to instrumental learning. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18: 161-70.

TIRÉS À PART

J. Caston.

Jean Caston

Professeur
Université de Rouen, Faculté des sciences, UPRES PSY.CO 1780, Laboratoire de neurobiologie de l'apprentissage, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

Daniel Mellier

Professeur
Université de Rouen, UFR de psychologie, UPRES PSY.CO 1780, Laboratoire de psychologie du développement, 76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France.

Henry P. Godfrey

Professeur
New York Medical College, Department of Pathology, Basic Science Building, Valhalla, New York 10595-1690, États-Unis.

Nicole Delhaye-Bouchaud

Professeur
Université Pierre-et-Marie-Curie, Laboratoire de neurobiologie du développement et Institut des neurosciences, UMR Cnrs 7624, 9, quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France.

Jean Mariani

Directeur de recherches à l'Inserm, Université Pierre-et-Marie-Curie, Laboratoire de neurobiologie du développement et Institut des neurosciences, UMR Cnrs 7624, 9, quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France.