



## CONSULTATIONS GÉNÉTIQUES ET DIAGNOSTIC DES TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME

JEAN-YVES NAU  
[jeanyves.nau@gmail.com](mailto:jeanyves.nau@gmail.com)

C'était il y a dix-huit ans.<sup>1</sup> Réunis au sein d'un consortium international, un groupe de quatre-vingt-deux chercheurs travaillant dans huit pays annonçaient, dans *l'American Journal of Human Genetics*, être parvenus «à localiser les bases génétiques de l'autisme». Les auteurs expliquaient en substance avoir réussi à identifier certaines zones situées sur quatre chromosomes différents – zones qui leur apparaissaient directement impliquées dans les anomalies caractéristiques de l'autisme. «Ces résultats confirment le rôle des gènes dans l'autisme et constituent une avancée majeure dans la recherche des gènes spécifiques impliqués dans la maladie» déclarait alors Duane Alexandre, directeur, aux Etats-Unis, du National Institute of Child Health and Human Development (NICHD).

Ces résultats avaient été obtenus après l'analyse systématique de la structure de certaines régions du patrimoine génétique de cent cinquante paires de frères et sœurs souffrant d'autisme; les chercheurs expliquaient avoir pu identifier deux zones spécifiques situées, l'une sur le chromosome numéro 2, l'autre sur le numéro 7. Deux autres régions potentiellement à risque avaient aussi été identifiées sur les chromosomes 16 et 17, sans que leur implication apparaisse aussi marquée. Pour le Dr Marie Bristol-Power (NICHD), l'ampleur de cette étude et l'importance de la corrélation établie laissaient peu de place au doute: le chromosome numéro 7, connu par ailleurs comme porteur d'un gène à l'origine de troubles majeurs du langage, était bel et bien significativement impliqué dans le développement de l'autisme. «Ces résultats originaux devront être confirmés par les autres groupes de chercheurs qui travaillent sur ce sujet, écrivions-nous alors dans ces colonnes. L'hypothèse aujourd'hui la plus souvent avancée est que les gènes candidats sont ceux qui, s'exprimant au sein

du cerveau, participent aux mécanismes de neurotransmission et aux fonctions sensorielles et de communication.»

Dix-huit ans plus tard, on se garde bien de tout triomphalisme. On ne parle plus du seul autisme mais des «troubles du spectre de l'autisme» (TSA). Ces derniers se caractérisent par des difficultés d'apprentissage et d'insertion sociale, des troubles majeurs de la communication qui peuvent prendre différentes formes sans être nécessairement associés à un déficit intellectuel. Leur compréhension s'est certes améliorée grâce aux neurosciences, à la génétique, à la biologie moléculaire et à la neuro-imagerie cérébrale. Pour autant, aucun modèle physiopathologique unique ne peut encore être véritablement proposé.

Dans ce contexte, quelle doit désormais être la place des consultations génétiques dans le diagnostic des enfants et des adolescents atteints de TSA – ou présentant des symptômes laissant penser que tel pourrait être le cas? Des éléments de réponse viennent ici d'être apportés

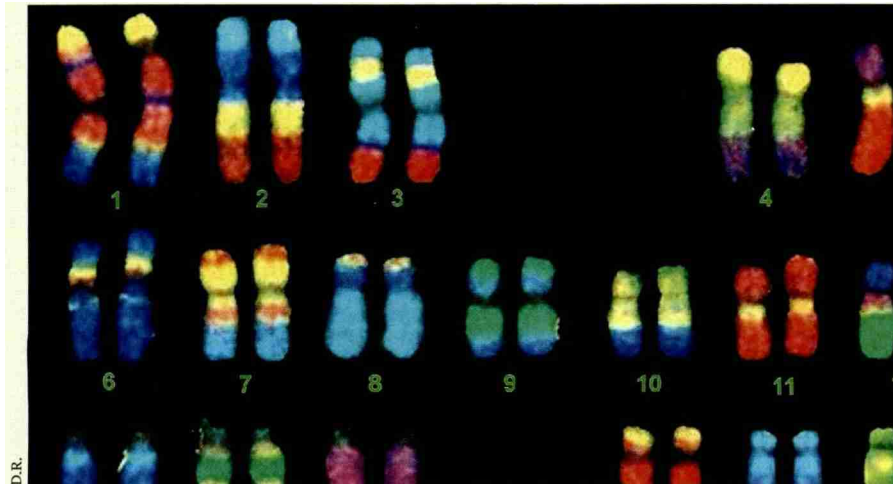
**LE DIAGNOSTIC  
GÉNÉTIQUE  
PERMET DE  
LEVER LE DOUTE  
SUR LE RISQUE DE  
TRANSMISSION À  
UN AUTRE ENFANT**

dans la revue *Molecular autism*,<sup>2</sup> par une équipe française dirigée par le Pr Arnold Munnich, pédiatre-généticien (hôpital Necker-Enfants malades, Paris) et président de l'Institut Imagine.<sup>3</sup> Ces résultats sont le fruit d'un travail mené pendant vingt ans dans vingt-six hôpitaux de jour et établissements de santé mentale d'Ile-de-France. Un travail mené dans le cadre de la «Consultation Mobile Régionale de

Génétique» de la Fondation l'Élan Retrouvé,<sup>4</sup> dirigée par le psychiatre Moïse Assouline. Ils mettent en évidence l'intérêt d'étendre le dépistage génétique à un nombre plus important de patients souffrant de TSA avec déficit intellectuel.

Les auteurs de ce travail ont pu rencontrer 502 patients atteints de TSA et leurs proches, sur leur lieu de soins, d'accueil ou de vie. «Il existe de multiples causes, certaines génétiques, d'autres environnementales, qui peuvent expliquer les TSA, explique l'équipe du Pr Munnich. Lors des consultations, on s'attache à faire la part des choses et à identifier les formes génétiques pour mieux expliquer le diagnostic aux parents.» Or les auteurs ont constaté que dans plusieurs cas, aucune consultation ni test génétique n'avaient été proposés aux patients. L'Hybridation Génomique Comparative sur Réseau d'ADN (CGH-array) – qui a remplacé le caryotype car plus performante – a été réalisée sur 388 des 502 patients. Elle a permis de détecter des anomalies génétiques chez 34 d'entre eux. Chez 19 patients, il s'agissait d'anomalies non héréditaires, chez 4 autres elles étaient héritées de l'un des parents. Pour les 11 patients restants la transmission n'a pu être établie (enfant adopté, patient décédé...).

Chez les 141 patients pour lesquels la CGH n'avait rien décelé, un séquençage nouvelle génération (NGS – New Generation Sequencing) a permis d'identifier pour 33 des patients des variants génomiques impliqués dans le TSA et les déficiences intellectuelles. 23 de ces variants n'étaient pas héréditaires. Les 10 autres avaient été transmis par les parents – la moitié étaient liés au chromosome X. Par ailleurs, le dépistage du Syndrome de l'X fragile (syndrome génétique rare causant souvent un retard cognitif) a été réalisé



chez 312 des patients qui n'avaient jamais été testés auparavant pour ce syndrome; 4 d'entre eux étaient positifs pour ce syndrome. Au total, 27 gènes mutés de la maladie ont été décelés. Tous les cas de TSA diagnostiqués présentaient une déficience intellectuelle modérée à sévère. Les résultats montrent que combiner la technique NGS à la CGH et au dépistage du syndrome de l'X fragile permet d'améliorer significativement la précision du diagnostic.

Ces résultats conduisent les auteurs de ce travail à proposer, pour l'ensemble des enfants atteints de TSA, une stratégie diagnostique reposant dans un premier temps sur l'étude des gènes les plus fréquemment rencontrés dans les TSA avec déficit intellectuel. «Le plus souvent, les altérations génétiques impliquées dans les TSA ne sont pas héréditaires, expliquent-ils. Dans cette étude, les mutations sont de novo dans 23/33 des cas, soit 70% des cas. Dans ce cas, le diagnostic génétique permet de lever le doute sur le risque de transmission à un autre enfant.»

D'autre part, dans le cas des formes familiales, le diagnostic génétique permet d'informer du risque les parents désireux d'avoir un second enfant. «Pour les parents, connaître les mécanismes en jeu dans la maladie de leur enfant n'est pas vécu comme une stigmatisation, mais plutôt comme un soulagement qui les aide à

mieux comprendre et parfois même à dépasser les difficultés, souligne le Pr Munnich. Nommer la maladie, c'est déjà la soigner, c'est donner la possibilité de surmonter l'épreuve en la pensant, c'est prendre en compte les symptômes, tantôt avec des médicaments, tantôt avec des méthodes éducatives ou rééducatives adaptées, tantôt par une meilleure prise en charge.»

1 Nau JY. La génétique de l'autisme. *Médecine et Hygiène* 2001;59:1789.

2 Munnich A, Demily C, Frugère L, et al. Impact of on-site clinical genetics consultations on diagnostic rate in children and young adults with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 2019;10.

3 L'Institut Imagine se présente comme «le premier pôle européen de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques». Il rassemble neuf cents médecins, chercheurs et personnels de santé «dans une architecture créatrice de synergies».

4 La Fondation l'Élan Retrouvé accueille depuis 1948 dans ses établissements sanitaires, médico-sociaux et sociaux des adultes atteints de troubles psychiques. Elle dispose aussi, depuis 2008, d'un pôle TSA pour enfants, adolescents et adultes. De nombreuses associations artistiques et culturelles lui sont associées. Sa «Consultation Mobile Régionale de Génétique» a été créée en 1998 et elle est ouverte à tous les établissements d'accueil qui le souhaitent. Forte de 635 salariés cette Fondation accueille et suit 8500 personnes sur l'ensemble du territoire français.