

LE DOSSIER Autisme

L'autisme : le poids des gènes

RÉSUMÉ : Les troubles du spectre autistique (TSA) incluant l'autisme sont des entités neuropsychiatriques dont la prévalence a connu une augmentation durant ces dernières années. Ces pathologies étaient initialement considérées sans bases neurobiologiques, mais la mise en évidence d'anomalies génétiques dans des maladies rares fortement associées au TSA a permis des progrès significatifs dans la génétique de ces maladies.

En effet, il a été mis en évidence des gènes de susceptibilité qui peuvent parfois concourir à la compréhension des mécanismes neurobiologiques qui dysfonctionnent dans ces pathologies, ce qui pourrait permettre à l'avenir la mise en place de thérapies spécifiques.



→ K. DEIVA

Hôpitaux universitaires Paris-Sud,
site Bicêtre, Service de Neurologie
pédiatrique, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les troubles du spectre autistique (TSA) et l'autisme sont des maladies neurodéveloppementales qui se définissent par des troubles de l'interaction sociale associée à un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Les causes de ces maladies sont probablement multifactorielles, associant l'environnement et la génétique. Cependant, le rôle de la génétique prend de plus en plus d'importance, et l'autisme ainsi que les syndromes autistiques font partie d'un nombre restreint de maladies neuropsychiatriques pour lesquelles des progrès importants dans la découverte de gènes ont été réalisés. Dans ce travail, nous nous focaliserons sur les divers aspects génétiques des syndromes autistiques et de l'autisme.

Définition

L'autisme faisant partie des troubles envahissants de développement ou trouble du spectre autistique (TSA) dont la définition est établie à partir

des critères spécifiques définis par la 4^e édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) et la classification internationale des maladies (CIM-10). Il est caractérisé par un développement altéré, manifeste avant l'âge de 3 ans, avec une perturbation caractéristique du fonctionnement dans chacun des trois domaines suivants :

- altérations qualitatives des interactions sociales réciproques ;
- altérations qualitatives de la communication ;
- et comportement au caractère restreint, répétitif et stéréotypé.

En France, en 2009, la prévalence estimée pour l'autisme infantile est de 2 pour 1 000 personnes de moins de 20 ans, alors qu'elle était de 0,4/1 000 personnes dans les années 70, selon la définition de l'autisme à cette époque. Cette augmentation du nombre de personnes avec une TSA, observée aussi en Europe et en Amérique du Nord, est en partie expliquée par la modification des critères diagnostiques, l'amélioration du repérage par

LE DOSSIER Autisme

les professionnels des troubles du spectre de l'autisme dans la population générale et le développement de services spécialisés.

Une prédominance masculine parmi les enfants ayant un autisme a été notée avec un *sex ratio* de 2:1 [1]. Le début de la maladie peut être observé dès 6 mois, mais le diagnostic est généralement porté vers 3 ans. Plusieurs facteurs de comorbidité peuvent être associés tels qu'un retard mental (40-80 %), un troubles du langage (50 %-60 %), une épilepsie (5-15 %), suggérant la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.

L'imagerie cérébrale

Bien qu'à la naissance les enfants ayant un TSA aient un périmètre crânien dans les normes, il a été noté que 15 % à 20 % d'entre eux développent vers l'âge de 2-3 ans une macrocéphalie [2], avec une augmentation du volume cérébral comparativement aux enfants contrôles [3]. Cette augmentation de volume cérébral tend ensuite à disparaître vers l'âge de 6-8 ans pour se stabiliser, et aucune augmentation n'est ensuite observée [4], suggérant que chez les enfants ayant un autisme, la maturation cérébrale est atypique avec une période précoce d'augmentation du volume cérébral puis de stabilisation, voire de diminution.

L'augmentation du volume cérébral est représentée par une augmentation du volume du cortex et de la substance blanche cérébrale, en particulier celle qui est juxtacorticale [5]. Cette augmentation semble affecter des zones spécifiques du cerveau – en particulier les zones frontales, temporales et limbiques, zones impliquées dans l'interaction sociale, la communication – qui sont atteintes dans le TSA, alors que les zones pariétales et occipitales semblent être préservées [6].

L'IRM fonctionnelle a aussi montré des anomalies chez les enfants atteints d'un TSA. En dehors des différences dans les modes d'activation et de synchronisation des réseaux neuronaux corticaux, une connectivité réduite pour le langage, la mémoire de travail, la cognition, ou la perception sociale et la résolution de problèmes, il a été surtout montré une hypoactivation du gyrus fusiforme qui est associée à un déficit dans la perception du visage des gens comparativement à la reconnaissance des objets. D'autres études ont montré, lors des tests d'imitation, une altération de l'activité des "neurones miroirs" qui interviendraient dans l'empathie, l'apprentissage du langage, au niveau du gyrus frontal inférieur.

Ces résultats suggèrent que l'autisme résulte de troubles de l'organisation neuro-corticale, entraînant des déficits dans le traitement de l'information dans le système nerveux central. Ces déficits peuvent être secondaires à des causes génétiques.

La génétique

La génétique joue un rôle prépondérant dans l'autisme et les syndromes autistiques. Une étude cohorte suédoise longitudinale a recherché le risque relatif de survenue d'un TSA dans une même famille, en suivant toutes les naissances entre 1982 et 2006. Dans cette étude, parmi les 3 641 921 enfants étudiés, l'héritabilité d'un TSA a été estimée à 50 % (IC 95 % : 46-56) [7], ce qui signifie que le risque d'avoir un deuxième enfant ayant un syndrome autistique est 50 fois supérieur par rapport au risque de la population générale, et que la génétique est responsable d'au moins de la moitié du risque du syndrome. Par ailleurs, il a été démontré que la fratrie et les parents d'un enfant atteint présentent des troubles cognitifs ou comportementaux subtils, qui sont qualitativement similaires à

ceux observés chez l'enfant atteint par rapport aux témoins. Enfin, des études indépendantes sur les jumeaux, bien que petites, indiquent que les taux de concordance pour les jumeaux monozygotes (70-90 %) sont plus élevés que les valeurs correspondantes pour les jumeaux dizygotes (0-10 %).

Il est ainsi déduit que le rôle de la génétique dans l'autisme est important et, malgré cela, il n'a pas été démontré de gène spécifique, probablement lié aux divers phénotypes de cette maladie. Plusieurs approches génétiques ont depuis été essayées.

Une étude d'association pangénomique (GWAS) chez 780 familles ayant un enfant atteint, 1 204 patients atteints et 6 491 contrôles, a mis en évidence un variant commun statistiquement significatif localisé dans une région du chromosome 5p14.1, entre le gène de la cadhérine 9 et 10 [8]. Ces dernières sont des protéines qui sont impliquées dans l'adhésion des cellules neuronales, et jouent un rôle dans l'activité du réseau neuronal. Une dysfonction de leur expression peut expliquer les troubles du réseau et de l'activité neuronale observée dans le TSA.

De nouvelles études ont démontré une association significative avec deux loci : un situé sur le chromosome 7q35 et l'autre sur 20p13. Pour éviter les difficultés liées à l'hétérogénéité des TSA, des endophénotypes ont été utilisés. Il s'agit de symptômes mesurables qui est à la fois héréditaires et liés à un aspect spécifique de la maladie en question. Ainsi, en regroupant les symptômes des syndromes autistiques de façon quantitative (score du troubles du langage, périmètre crânien...) plutôt que de façon qualitative (diagnostic), il a été montré qu'un locus spécifique sur le chromosome 7q35 représentant le gène *CNTNAP2* codant pour une protéine transmembranaire de la famille neurexine – ayant un rôle

dans les interactions neuro-gliales et regroupement des canaux potassiques sur les axones myélinisés – était associé aux troubles du langage observés dans les TSA. Cela suggère que les endophénotypes pourraient être une bonne alternative pour comprendre certains composants de l'autisme.

Certaines mutations rares et *de novo* peuvent jouer un rôle important dans les TSA. Des études bien contrôlées ont démontré que plusieurs syndromes de déficience intellectuelle monogénique étaient associés à une augmentation des taux de TSA, comme par exemple le syndrome de l'X fragile (gène *FMR1*), le syndrome macrocéphalie et autisme (gène *PTEN*), la sclérose tubéreuse de Bourneville (gène *TSC1*) et le syndrome de Rett (gène *MECP2*). Au vu de la prédominance masculine et la forte association avec le syndrome de l'X fragile, une étude sur le chromosome X a été réalisée, et a identifié certaines anomalies :

- une perte de fonction dans le gène *NLGN4X* (neurologine 4, lié à l'X) ;
- une substitution faux-sens dans le gène d'un deuxième membre de la famille des neurologine, *NLGN3* (neurologine 3) [9]. Ces gènes codent pour des protéines intervenant dans l'interaction entre les neurones.

Cette découverte a été suivie par l'identification des mutations rares *de novo* dans le gène *SHANK3* chez les individus atteints de troubles autistiques [10] et des mutations récessives rares dans le gène *CNTNAP2*, liés à l'autisme et l'épilepsie pharmacorésistante dans les familles Amish consanguines.

Un autre développement prometteur dans la compréhension de la génétique du TSA est la découverte de variations du nombre de copies du gène (*copy number variation*) comme un facteur de risque. La variation du nombre de copies est une variation structurelle dans le génome dans lequel le gène est

soit dupliqué, soit délété. Les variations du nombre de copies peuvent être *de novo* ou héritées, et presque toutes ces variations sont des délétions, contenant de nombreux fragments avec plusieurs gènes. Il est estimé que 5 à 7 % des individus avec un TSA sont porteurs d'une variation du nombre de copies. Initialement, les variations *de novo* étaient retrouvées de façon très fréquente dans les familles où un seul enfant était atteint, et les premières études semblaient montrer des lésions dans les loci contenant *SHANK3* et *NRXN1* (neurexine 1, récepteur au niveau des synapses des neurologine).

Depuis, d'autres loci ont été montrés comme portant un risque de TSA tel que 1q21, 7q11.23, 15q11-13, 16p11.2 et 22q11.2 ; souvent il s'agit de gènes associés à une déficience intellectuelle et une dysmorphie [11]. À l'échelle individuelle, ces anomalies semblent être uniques bien que leur implication soit méconnue, puisque leur causalité au phénotype n'est pas établie [12], et les frères et sœurs atteints ne partagent pas toujours ces variations spécifiques [13]. De plus, savoir si une variation *de novo* est pathologique s'avère difficile, car la distribution dans la population générale de ces variations spécifiques du nombre de copies est inconnue.

À l'heure actuelle, une des questions importantes est de déterminer le rôle des études génétiques dans l'évaluation clinique et les soins. L'identification des formes génétiques rares de l'autisme peut fournir des informations cliniques pertinentes. Par exemple l'identification de mutations *FMR1* chez un enfant aura des implications évidentes pour le conseil génétique, et permettra d'augmenter la vigilance concernant les troubles des apprentissages chez les filles dans la famille et de rechercher les tremblements/ataxie associés au syndrome de l'X fragile chez les membres plus âgés de la famille. De même, les variations du nombre de

copies au niveau du gène *22q11* ont été associées à des anomalies cardiaques, celles au niveau de *15q11-13* à la mort subite. Dans les deux cas, une consultation spécialisée spécifique est justifiée, en particulier si la présentation clinique initiale de la maladie est un TSA.

Il est actuellement convenu que chez un enfant qui présente un tableau de TSA, un test génétique minimal comportant une *CGH array*, un caryotype, X fragile, *22q13*, *22q11* est souhaitable. D'autres explorations génétiques peuvent être associées en fonction de la clinique de chaque patient.

Conclusion

Les progrès techniques en génétique ainsi que la baisse des coûts de séquençage de nouvelle génération ont permis d'avancer la connaissance sur les TSA et l'autisme. Bien qu'un "gène de l'autisme" n'ait pas encore été démontré, la poursuite des études collaboratives de grande envergure sur des cohortes internationales permettra d'accumuler des données et de faire progresser la recherche, en particulier pour comprendre les mécanismes responsables des TSA et de l'autisme, ce qui permettrait de proposer un projet thérapeutique spécifique.

Bibliographie

1. ELSABBAGH M, DIVAN G, KOH YJ *et al*. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*, 2012;5:160-179.
2. LAINHART JE, BIGLER ED, BOCIAN M *et al*. Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet A*, 2006;140:2257-2274.
3. COURCHESNE E, KARNS CM, DAVIS HR *et al*. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 2001;57:245-254.
4. COURCHESNE E, CAMPBELL K, SOLSO S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*, 2011;1380:138-145.

LE DOSSIER Autisme

5. HERBERT MR, ZIEGLER DA, MAKRIIS N *et al.* Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*, 2004;55:530-540.
6. ECKER C, BOOKHEIMER SY, MURPHY DG. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol*, 2015 Apr 16. pii: S1474-4422(15)00050-2. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00050-2. [Epub ahead of print]
7. SANDIN S, LICHTENSTEIN P, KUJA-HALKOLA R *et al.* The familial risk of autism. *JAMA*, 2014;311:1770-1777.
8. WANG K, ZHANG H, MA D *et al.* Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature*, 2009; 459:528-533.
9. JAMAIN S, QUACH H, BETANCUR C *et al.* Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*, 2003;34:27-29.
10. DURAND CM, BETANCUR C, BOECKERS TM *et al.* Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*, 2007;39:25-27.
11. SEBAT J, LAKSHMI B, MALHOTRA D *et al.* Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 2007;316: 445-449.
12. COOK EH JR, SCHERER SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*, 2008;455:919-923.
13. MARSHALL CR, NOOR A, VINCENT JB *et al.* Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*, 2008;82:477-488.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.