

MISE AU POINT

Correspondances génotype/phénotype et l'autisme : modèles et stratégies

Genotype/phenotype correlation in autism: Genetic models and phenotypic characterization

F. Bonnet-Brilhault^{a,*,b,c}

^a *Unité Inserm 930, imagerie et cerveau, Équipe 1 autisme et troubles du développement : psychopathologie, physiopathologie et thérapeutique, centre universitaire de pédopsychiatrie, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France*

^b *Université François-Rabelais, 37000 Tours, France*

^c *Service des explorations fonctionnelles et de neurophysiologie en pédopsychiatrie, CHRU de Tours, 37000 Tours, France*

Reçu le 6 juillet 2009 ; accepté le 28 décembre 2009

MOTS CLÉS

Autisme ;
Génotype ;
Phénotype ;
Polygénique ;
Multimendélien ;
Endophénotype

KEYWORDS

Autism;
Genotype;
Phenotype;
Polygenic;
Multimendelian;
Endophenotype

Résumé L'autisme et les troubles envahissants du développement forment un groupe de pathologies d'origine neurodéveloppementale dont la prévalence semble en constante augmentation. L'implication de facteurs génétiques dans le déterminisme de ces troubles est maintenant largement admise. Cependant, l'identification de ces facteurs et surtout leur mise en correspondances avec des phénotypes définis restent à établir. La complexité phénotypique, ainsi que la probable hétérogénéité de la composante génétique rendent particulièrement complexe la recherche de correspondances génotype/phénotype dans un trouble neurodéveloppemental dont par ailleurs la physiopathologie précise n'est pas connue. Les stratégies d'identifications des facteurs génétiques, des marqueurs phénotypiques, puis de leur mise en correspondance doivent ainsi tenir compte de la modélisation de la composante génétique et des particularités phénotypiques d'un trouble survenant à une période où les processus de développement et de maturation cérébrale sont particulièrement actifs.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

Summary

Background. – Autism spectrum disorders are a class of conditions categorized by communication problems, ritualistic behaviors, and deficits in social behaviors. This class of disorders merges a heterogeneous group of neurodevelopmental disorders regarding some phenotypic and probably physiopathological aspects. Genetic basis is well admitted, however, considering phenotypic and genotypic heterogeneity, correspondences between genotype and phenotype have yet to be established.

Literature findings. – To better identify such correspondences, genetic models have to be identified and phenotypic markers have to be characterized. Recent insights show that a variety of

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : f.bonnet-brilhault@chu-tours.fr.

genetic mechanisms may be involved in autism spectrum disorders, i.e. single gene disorders, copy number variations and polygenic mechanisms. These current genetic models are described. Regarding clinical aspects, several approaches can be used in genetic studies. Nosographical approach, especially with the concept of autism spectrum disorders, merges a large group of disorders with clinical heterogeneity and may fail to identify clear genotype/phenotype correlations. Dimensional approach referred in genetic studies to the notion of "Broad Autism Phenotype" related to a constellation of language, personality, and social-behavioral features present in relatives that mirror the symptom domains of autism, but are much milder in expression. Studies of this broad autism phenotype may provide a potentially important complementary approach for detecting the genes involved in these domains. However, control population used in those studies need to be well characterized too. Identification of endophenotypes seems to offer more promising results. Endophenotypes, which are supposed to be more proximal markers of gene action in the same biological pathway, linking genes and complex clinical symptoms, are thought to be less genetically complex than the broader disease phenotype, indexing a limited aspect of genetic risk for the disorder as a whole. However, strategies useful to characterize such phenotypic markers (for example, electrophysiological markers) have to take into account that autism is an early neurodevelopmental disorder occurring during childhood when brain development and maturation are in process.

Conclusion. – Recent genetic results have improved our knowledge in genetic basis in autism. Nevertheless, correspondences with phenotypic markers remain challenging according to phenotypic and genotypic heterogeneity.

© L'Encéphale, Paris, 2010.

Introduction

L'autisme et les troubles envahissants du développement (TED) forment un groupe de pathologies neurodéveloppementales hétérogènes qui, à l'inverse des pathologies neurologiques focalisées, touchent différents secteurs du fonctionnement cérébral (socioémotionnel, langagier, perceptif, moteur, exécutif). La sémiologie comportementale observée qui est, à l'heure actuelle, la seule utile et nécessaire au diagnostic des TED, résulte de l'atteinte de ces différents secteurs avec pour conséquence des troubles de la communication, de l'interaction sociale et de l'adaptation du comportement à l'environnement.

L'autisme est la pathologie psychiatrique qui semble avoir le facteur génétique le plus important avec, notamment une concordance clinique chez les jumeaux monozygotes de 80 %, alors qu'elle n'est que de 45 % dans la schizophrénie [26]. Les études épidémiologiques montrent également que la fréquence de l'autisme chez les apparentés de premier degré est de 2 à 8 %, ce qui représente un risque significativement plus élevé de celui de la population générale où la prévalence est de 5 à 10 pour 10 000, augmentant à 3 à 6/1000 lorsque sont pris en compte l'ensemble des TED [9,19].

Des observations déjà anciennes portant sur l'association entre l'autisme et des maladies dont l'origine génétique est connue, telles que la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de l'X fragile, la neurofibromatose de type I, le déficit du transporteur en créatine et, par ailleurs, sur la présence d'anomalies chromosomiques (translocation, duplication, délétion) dans 10 % des cas sont venues renforcer cette hypothèse (maintenant largement admise) de l'implication de facteurs génétiques dans l'autisme [26].

Cependant, et malgré l'ensemble de ces données, l'identification de ces facteurs et surtout leur mise en

correspondances avec des phénotypes définis restent à établir. La complexité phénotypique, ainsi que la probable hétérogénéité de la composante génétique rendent particulièrement complexe la recherche de correspondances génotype/phénotype dans un trouble neurodéveloppemental dont par ailleurs la physiopathologie précise n'est pas connue. Après de nombreuses années, où seul le modèle polygénique multifactoriel était avancé pour expliquer la composante génétique de l'autisme, la découverte de mutations monogéniques et de microduplications ou microdélétions a modifié la conceptualisation de cette composante génétique. Cependant, malgré l'implication certaine de ces gènes, la correspondance avec le phénotype reste inconnue. Parmi les différentes approches (nosographique, dimensionnelle, endophénotype), aucune à l'heure actuelle n'a prouvé sa supériorité dans l'autisme mais on peut noter un intérêt croissant pour la recherche de phénotypes intermédiaires. Les stratégies d'identifications des facteurs génétiques, des marqueurs phénotypiques, puis de leur mise en correspondance doivent ainsi tenir compte de la modélisation de la composante génétique et des particularités phénotypiques d'un trouble survenant à une période où le développement cérébral est en pleine action.

Modélisation de la composante génétique dans l'autisme

Modèle polygénique et multifactoriel

Encore récemment, le seul modèle retenu était celui d'une maladie à déterminisme complexe avec une composante de type polygénique où dix loci, voire plus, interagissant entre eux entraînent, seuls ou en interaction avec des facteurs environnementaux, l'apparition du phénotype autistique.

Les résultats des études génétiques portant sur le criblage systématique du génome restaient décevants avec l'implication de nombreux loci par les études de liaison (1q, 2q, 5q, 6q, 7q, 13q, 15q, 17q, 22q, Xp et Xq), résultats souvent non répliqués en dehors de la région 7q [10]. L'approche par gènes candidats a fourni des résultats plus prometteurs [11,28]. Les gènes candidats dans l'autisme ont été et sont définis à partir de plusieurs stratégies :

- gènes des maladies génétiques associées à l'autisme ;
- gènes situés dans les zones d'anomalies cytogénétiques identifiées chez les patients ;
- gènes situés dans les régions identifiées par étude de liaison ;
- gènes impliqués possiblement dans la physiopathologie (gènes du neurodéveloppement, gènes impliqués dans la neurotransmission, gènes du système immunitaire, gènes impliqués dans la régulation des rythmes circadiens).

Modèle multimendélien

L'identification en 2003 de mutations dans les gènes *NLGN3* et *NLGN4X* chez des patients avec autisme mais sans retard [16] a permis d'avancer l'hypothèse de l'implication de gènes à effet majeur dans les formes non syndromiques de l'autisme. Cependant, la publication l'année suivante d'une large famille de patients avec une mutation *NLGN4* entraînant de l'autisme et du retard mental [17], et d'un patient avec autisme et retard mental sévère, avec une mutation localisée au niveau du promoteur (zone de régulation de la transcription du gène) [8] nuance l'implication exclusive de ce gène dans l'autisme. La publication récente d'une famille où une délétion de trois exons du gène *NLGN4* se traduit par une variabilité phénotypique importante (autisme, dépression, Gilles de la Tourette) renforce cette hypothèse [18].

Ces travaux, ainsi que d'autres (portant notamment sur les gènes *CNTNAP2*, *SHANK3*, *KCNMA1*), ont mis en avant l'hypothèse de formes à gènes majeurs impliquant de nombreux gènes mais dont la fréquence individuelle serait rare puisque les études portant sur de larges populations n'ont pas retrouvé une fréquence élevée de mutation. À côté du modèle polygénique et tout comme pour la schizophrénie, le modèle *common disease-rare allele* peut ainsi être proposé [25]. Par ailleurs, dans le cas de l'autisme, on peut considérer que ces mutations, bien que rares, lorsqu'elles sont associées à un tableau phénotypique avec retard mental, viennent enrichir la liste des mutations impliquées dans les cas déjà bien connus des maladies génétiques monogéniques associant possiblement autisme et retard mental (syndrome de l'X fragile, sclérose tubéreuse de Bourneville...). Des auteurs ont ainsi proposé que pour certains cas d'autisme avec retard mental, un modèle digénique puisse être avancé [27].

Rôle des facteurs épigénétiques

L'intervention de mécanismes épigénétiques est également supposée depuis plusieurs années, notamment depuis l'identification du gène *Mecp2* dans le syndrome de Rett (gène codant une protéine de régulation épigénétique se

liant à l'ADN méthylé) et l'implication de régions chromosomiques soumises à empreinte dans des syndromes associés à l'autisme (région 15q et syndrome d'Angelman). La complexité des mécanismes épigénétiques (méthylation de l'ADN, acétylation des histones...) et de leur analyse (mécanismes dynamiques, tissus dépendants, état d'activation dépendant) explique que ce domaine de recherche dans l'autisme et les TED soit encore récent mais prometteur [29]. Les liens entre les mécanismes épigénétiques et les facteurs environnementaux pré- et périnataux retrouvés dans l'autisme restent à établir, ces derniers pouvant par ailleurs intervenir par d'autres mécanismes que les mécanismes épigénétiques.

Données récentes issues des progrès technologiques

Précédant les études dans la schizophrénie, des données récentes sont issues des progrès technologiques. Des travaux utilisant la technique de l'hybridation génomique comparative sur puce à ADN (*Comparative Genomic Hybridization-array*) ont retrouvé une fréquence plus élevée de *Copy Number Variants* (CNV, régions du génome comportant des dizaines à des centaines de milliers de nucléotides qui sont répétées une ou plusieurs fois d'un individu à l'autre) chez des patients comparativement à des témoins [30] et ont mis en évidence des microdélétions, microduplications dans les régions 16p11.2 et 15q11-13 [33,31]. Le niveau d'implication de ces CNV dans le déterminisme de la pathologie reste encore à déterminer. Leur survenue de novo ou leur caractère hérité, les zones impliquées, leur possible interaction avec d'autres facteurs génétiques ou non sont autant de facteurs faisant varier le degré d'imputabilité du CNV identifié au trouble neurodéveloppemental.

Par ailleurs, les études d'association peuvent maintenant être effectuées sur l'ensemble du génome grâce à la publication par le HapMap Consortium des *Single Nucleotide Polymorphism* répartis sur l'ensemble du génome. L'implication du gène *CNTNAP2* (codant une protéine membre de la famille des neurexines) retrouvé par ailleurs muté dans des cas sporadiques a ainsi été mise en évidence avec ce type d'analyse [1].

De l'ensemble de ces résultats et à partir du rôle des protéines codées par les gènes identifiés, certaines hypothèses de voies physiopathologiques ont été avancées. De nombreux gènes et protéines impliqués dans l'autisme et les TED interviennent en effet dans le neurodéveloppement et, notamment au niveau du développement et du fonctionnement synaptique. Différentes voies physiopathologiques peuvent être envisagées impliquant plus particulièrement les processus de migration cellulaire, de balance entre la neurotransmission excitatrice/inhibitrice glutamate/GABA, et enfin de formation et de maintien synaptique [2,3,4].

Quel phénotype étudier dans les études génétiques ?

Approche nosographique et spectre de l'autisme

L'hétérogénéité phénotypique de l'autisme a été soulignée dès 1979 par Lorna Wing qui a distingué au sein de

l'autisme différents profils comportementaux et relationnels : les « distants » (*Aloof group*), les « passifs » (*passive group*), les « actifs bizarres ou originaux » (*Active but odd group*) auquel s'est rajouté plus tardivement le groupe des « hyperconformistes guindés » (*over-formal, stilted*). Cette notion de profils et de continuum entre différentes caractéristiques de l'autisme a évolué vers le concept de « spectre de l'autisme » avec des formes variées selon la sévérité du trouble [34].

Actuellement, selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (DSMIV), les troubles du spectre de l'autisme (ASD : *Autism Spectrum Disorders*) qui correspondent aux populations les plus souvent étudiées et, notamment dans les études génétiques, comprennent ainsi en dehors du syndrome de Rett l'ensemble des TED (trouble autistique, autisme atypique, syndrome d'Asperger, syndrome désintégratif de l'enfance et les TED non spécifiés).

Autour de l'autisme typique, ces troubles se différencient selon l'âge de début, le nombre et la distribution des symptômes appartenant aux trois grandes dimensions cliniques de l'autisme. Les études génétiques portant sur les « ASD » analysent ainsi une population potentiellement très hétérogène. Dans la catégorie TED non spécifiés, on peut ainsi retrouver (bien que cela ne soit pas mentionné dans le DSM) le *Multiple Complex Developmental Disorder* (MCDD) et les *Disorders of Attention, Motor Control, and Perception* (DAMP) (pour revue, *Handbook of autism and pervasive developmental disorders* [32]). Le MCDD est ainsi un trouble apparaissant dans l'enfance associant des troubles des interactions sociales, une anxiété majeure et un trouble du cours de la pensée, et qui semble fortement associé à un risque élevé de développer ultérieurement une schizophrénie [5]. La classification CIM-10 des troubles mentaux et des troubles du comportement de l'enfant et de l'adolescent fait par ailleurs apparaître au sein des TED un syndrome « Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés » qui bien que peu décrit est pertinent cliniquement.

On peut également remarquer que les outils d'entretien ou d'examen clinique standardisé, tels que l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) [22] et l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS-R) [23] requis dans toutes les publications, ne permettent pas de distinguer les différentes formes de TED. Les auteurs de ces outils distinguent ainsi dans le manuel d'utilisation de l'ADOS l'*ADOS classification du clinical diagnosis* [23].

Par ailleurs, la stabilité au cours du temps du diagnostic catégoriel n'est pas acquise, critère fondamental dans l'établissement des correspondances génotype/phénotype dans l'état actuel des connaissances. On observe ainsi des changements de catégorie diagnostique au sein de la classe des TED (le plus souvent entre autisme et TED non spécifié) mais également, bien que plus rarement, des sujets qui ne répondent plus aux critères de TED. Il s'agit d'une maladie touchant le développement précoce et l'évolution de la maladie est intimement mêlée au développement de l'enfant et à tous les facteurs qui peuvent le modifier.

Enfin, on peut observer que les formes « centrales ou typiques » du spectre autistique ne posent pas de problème diagnostique. Il en est tout autrement à chaque extrême du spectre, avec d'un côté les formes frontalières avec les troubles du développement du langage, les troubles obses-

sionnels compulsifs et de l'autre, l'autisme associé à un retard mental sévère où la spécificité des symptômes autistiques est plus difficile à établir. La présence d'un retard mental (retrouvé dans 70 % des cas) ne fait pas partie des critères diagnostiques positifs mais il ne doit pas être présent dans le cas du syndrome d'Asperger. Les liens très étroits entre le développement cognitif et les autres secteurs du développement rendent compte d'un degré de complexité supplémentaire dans l'expression phénotypique.

Malgré les faiblesses apparentes de l'utilisation de cette approche nosographique dans l'identification des correspondances précises génotype/phénotype, il faut noter que cette approche a été utilisée pour les cas ayant permis l'identification des mutations des gènes codant des protéines du complexe synaptique glutamatergique (*NLGN4*, *NLGN3*, *KCNMA1*, neurexine 1). Cependant, l'identification de facteurs génétiques communs chez des patients présentant, selon les critères DSMIV, soit un autisme, une schizophrénie ou un retard mental questionne encore plus la nature de la correspondance entre le génotype identifié et le phénotype observé [13].

Approche dimensionnelle et phénotype élargi

Parallèlement à cette approche nosographique catégorielle s'est développée une approche dimensionnelle qui suppose que chacune des trois dimensions de l'autisme (trouble des interactions sociales, trouble de la communication, intérêts restreints et stéréotypés) évolue indépendamment des autres et serait liée à des facteurs génétiques différents [14]. Cette approche est en lien avec la notion de *Broad Autism Phenotype* qui est définie par la présence chez des apparentés de sujets, mais également dans la population générale, de « traits autistiques » se référant ainsi à des traits de personnalité rigide, avec une préférence pour les routines, un manque d'appétence pour les interactions sociales, des difficultés au niveau de la pragmatique du langage [24]. Cette approche semble intéressante puisqu'elle se réfère à un potentiel facteur génétique commun entre les apparentés et peut permettre de mieux cibler la recherche de phénotype chez les apparentés qui ne répondent pas au diagnostic d'autisme. Cependant, elle présente parfois l'autisme comme un ensemble de dimensions dont les symptômes peuvent être retrouvés dans la population générale et sort la sémiologie du contexte médical. On ne recherche plus alors les gènes impliqués dans un trouble du développement associé dans 70 % des cas à un retard mental mais des gènes impliqués dans la communication, les interactions sociales, les intérêts restreints. La question se pose alors quant à la nécessité d'une évaluation clinique particulière des populations témoins utilisées en comparaison.

Approche par sous-groupe et par endophénotype

La caractérisation de critères phénotypiques pertinents pour les analyses génétiques se heurte ainsi à un certain nombre d'obstacles. Deux stratégies, complémentaires, peuvent être adoptées pour avancer dans la définition de ces critères :

- définir des sous-groupes de patients homogènes selon des critères cliniques observables « supplémentaires » : score à des échelles cliniques de comportements, âge de début, âge d'apparition des premiers mots, sous-scores de l'ADI. On peut rappeler le cas du syndrome de Rett où l'analyse d'une sous-population homogène selon des critères cliniques (trouble de la communication présent chez les filles avec signes moteurs et notion de régression) a permis d'identifier le facteur génétique. Les stratifications en sous-groupes selon certaines variables doivent cependant tenir compte des possibles biais liés aux interdépendances de ces variables. Une étude récente met ainsi en évidence qu'au sein des sous-scores donnés par l'ADI, seuls ceux liés aux intérêts restreints et répétés, et à la recherche d'immuabilité varient indépendamment de l'âge, du quotient intellectuel et de la sévérité de l'autisme [15];
- définir des endophénotypes. Les endophénotypes (nommés ainsi par opposition au phénotype observable) peuvent être biochimiques, neurophysiologiques, neuro-anatomiques, endocrinologiques, cognitifs ou neuropsychologiques et représenteraient des phénotypes intermédiaires entre les symptômes observables et les facteurs génétiques [12]. L'hypothèse est que le déterminisme de ces endophénotypes est moins complexe que celui de la pathologie compte tenu de l'aspect plus élémentaire du phénomène étudié. Trois à cinq critères ont été proposés pour définir un endophénotype [6] : doit être associé à la maladie ; est héritable ; est état-indépendant ; est présent chez les apparentés sains plus fréquemment que dans la population générale ; devrait être quantifiable et mesurable.

Contrairement à la schizophrénie, il n'y a pas à l'heure actuelle d'endophénotype électrophysiologique validé dans l'autisme et pour lequel les mécanismes neurophysiologiques et les facteurs génétiques sont identifiés, notamment à partir des études chez l'animal. L'hypersérotoninémie plasmatique, la macrocéphalie (présentée dans la littérature comme un endophénotype) et une peptidurie seraient des marqueurs intermédiaires les mieux validés mais les correspondances génétiques restent à établir. Par ailleurs, des données récentes sont publiées portant sur le lien entre le périmètre crânien et les polymorphismes du gène *HOXA1* [7], et une augmentation de l'excrétion urinaire de peptides et les polymorphismes du gène *PRKCB1* [21]. La définition de marqueurs cognitifs en lien avec une des dimensions de l'autisme semble plus aisée mais dans l'hypothèse qu'avec l'endophénotype on se rapproche des mécanismes physiopathologiques, on peut penser que le trait cognitif est plus éloigné de ce processus que ne l'est un marqueur électrophysiologique. Enfin, dans le cas de l'autisme (pathologie précoce du développement), deux critères définissant les endophénotypes vont justifier d'un intérêt particulier : « stable dans le temps » ; « présent chez les apparentés ».

Compte tenu de la survenue de la maladie à un stade précoce du développement, de l'évolution, voire de la disparition possible d'une certaine partie de la sémiologie spontanément mais surtout avec les prises en charge de plus en plus précoces, il est important de pouvoir identifier des

marqueurs stables. La fluctuation ou la disparition dans le temps de l'observation de l'endophénotype ne réfute pas son origine possiblement génétique mais elle rend son utilisation comme critère phénotypique, dans l'état actuel des connaissances, impossible. Il faut donc identifier les marqueurs qui resteraient présents chez le sujet quelle que soit, d'une part, l'évolution de sa maladie et, d'autre part, son développement en général. On peut citer ici l'intérêt croissant pour les signes morphologiques et neurologiques mineurs, même si pour ces derniers des études ont montré dans la schizophrénie leur variation avec la présence des signes positifs [6].

Ce critère suppose de définir pour l'endophénotype l'équivalent chez l'adulte du marqueur électrophysiologique, cognitif, biochimique... identifié chez le sujet autiste enfant. Cet aspect peut être complexe avec, par exemple pour les potentiels évoqués auditifs, une morphologie des réponses corticales très différente entre l'enfant et l'adulte, reflétant les processus de maturation. Un indicateur, tel que la *Mismatch Negativity* (MMN), présent chez les enfants et les adultes avec des caractéristiques moyennes en amplitude et en latence définies sur des groupes donnés, peut être utilisé. Les valeurs obtenues chez des apparentés de sujets autistes doivent être alors comparées à celles obtenues chez des parents d'enfants ordinaires. Pour définir individuellement quels sont les sujets porteurs de l'endophénotype et compte tenu des variations interindividuelles possibles, les mesures doivent être alors effectuées par des personnes expérimentées et en insu du statut clinique. L'étude de paires de jumeaux autistes monozygotes et dizygotes, par définition du même âge, concordants ou non pour l'endophénotype et comparés à une population témoin, prendrait tout son intérêt pour argumenter l'aspect génétique de l'endophénotype.

Enfin, dans l'hypothèse de facteurs génétiques intervenant de novo, des marqueurs intermédiaires, de type endophénotype, ne répondraient plus à ce critère mais seraient pertinents pour étudier, dans la population où ce type d'anomalies seraient mises en évidence, la correspondance génotype/phénotype.

Stratégies d'application de ces critères phénotypiques

En fonction du modèle génétique retenu, la stratégie d'étude de la population autiste sera différente. Dans le premier modèle (polygénique multifactoriel), la constitution de larges populations de patients est indispensable, la correspondance génotype/phénotype pouvant ensuite se faire à partir des marqueurs sus-cités sous réserve que cela soit faisable dans ces larges effectifs. Dans le modèle multimendélien, l'informativité d'une famille pourra être très grande sans que le gène identifié ne soit retrouvé avec une fréquence importante dans les cas sporadiques de patients (cas des mutations du gène *NLGN4*). La caractérisation de quelques patients ou familles, l'application de marqueurs cliniques et électrophysiologiques à ces patients, où une mutation de type mendélien est identifiée, pourront alors aider à la mise en évidence de correspondances génotype/phénotype.

Conclusion

Les connaissances dans le domaine de la génétique de l'autisme ont-elles progressé de façon significative ces dernières années avec :

- l'identification de gènes à effet majeur ;
- l'implication de microduplications ou de microdélétions identifiées grâce aux progrès technologiques, avec une fréquence suffisante pour justifier dans un futur très proche leur détection en routine clinique (exemple de la microdélétion en 16p11.2 retrouvée dans 1% des cas [20]) ;
- la définition de voies ou de mécanismes physiopathologiques, comme l'implication de la synapse glutamatergique. Les données récentes portant sur des voies physiopathologiques communes entre l'autisme, le retard mental et la schizophrénie sont particulièrement intéressantes et viennent enrichir les observations cliniques.

Cependant :

- ces gènes à effet majeur peuvent être également associés à du retard mental et ne sont donc pas spécifiques de l'autisme, et la variabilité phénotypique intrafamiliale ou interfamiliale n'est pas expliquée ;
- l'identification de facteurs génétiques communs entre autisme, schizophrénie et retard mental pose la question du repérage des points de divergence sur les voies physiopathologiques ;
- l'implication des anomalies génomiques dans le processus causal lorsque ces anomalies sont héritées d'un parent sain repose la question d'un simple facteur de risque et la fréquence globale de CNV de novo entre 2 et 7% laisse une large place aux cas non expliqués par ces mécanismes ;
- les connaissances sur les voies physiopathologiques, notamment autour du développement et du fonctionnement synaptique glutamatergique en sont à leur début (souris *knock out* pour *NLGN4X*). Le système glutamatergique représentant par ailleurs avec le système GABAergique les systèmes de neurotransmission de 95% des synapses au niveau de l'encéphale et agissant en interaction avec les autres systèmes de neurotransmission et de neuromodulation, l'hypothèse synaptique glutamatergique recouvre un large ensemble de mécanismes et de réseaux neuronaux ;
- enfin, le rôle des facteurs environnementaux et des mécanismes épigénétiques dans le déterminisme de la pathologie mais également dans la variabilité phénotypique sont loin d'être élucidés.

L'autisme et les TED gardent ainsi leur qualificatif de maladies à hérédité complexe et les correspondances génotype/phénotype restent à établir.

Références

- [1] Alarcon M, Abraham BS, Stone JL, et al. Linkage association and gene expression analyses identify *CNTNAP2* as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2008;82:150–9.
- [2] Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends Neurosci* 2009;32(7):402–12.
- [3] Bill BR, Geschwind DH. Genetic advances in autism: heterogeneity and convergence on shared pathways. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19(3):271–8.
- [4] Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19(2):231–4.
- [5] Buitelaar JK, Van Der Gaag. Diagnostic rules for children with PDD-NOS and multiple complex developmental disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 1998;39(6):911–9.
- [6] Chan RCK, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: A shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:957–71.
- [7] Conciatori M, Stodgell CJ, Hyman L, et al. Association between the *HOXA1* A218G polymorphism and increased head circumference in patients with autism. *Biol Psychiatry* 2004;55:413–9.
- [8] Daoud H, Bonnet-Brilhault F, Vedrine S, et al. Autism and nonsyndromic mental retardation associated with a de novo mutation in the *NLGN4X* gene promoter causing an increased expression level. *Biol Psychiatry* 2009;66(10):906–10.
- [9] Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA* 2003;289:87–9.
- [10] Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol psychiatry* 2007;12(1):2–22.
- [11] Geschwind DH. Autism: many genes, common pathway? *Cell* 2008;135(3):391–5.
- [12] Gottesman II, Gold TD. The endophenotype concept in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2003;160:636–45.
- [13] Guilmatre A, Dubourg C, Mosca AL, et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(9):947–56.
- [14] Happe F, Ronald A, Plomin R. Time to give up to a single explanation for autism. *Nat Neurosci* 2006;9(10):1218–20.
- [15] Hus V, Pickles A, Cook EH, et al. Using the Autism Diagnostic Interview-Revised to increase phenotypic homogeneity in genetic studies of autism. *Biol Psychiatry* 2007;61:438–48.
- [16] Jamain S, Quash H, Betancur C, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* are associated with autism. *Nat Genet* 2003;34(1):27–9.
- [17] Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the *NLGN4* gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet* 2004;74:552–7.
- [18] Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S, et al. Familial deletion within *NLGN4* associated with autism and Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008;16(5):614–8.
- [19] Lenoir P, Bodier C, Desombre H, et al. Prevalence of pervasive developmental disorders. *Encéphale* 2009;35(1):36–42.
- [20] Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. *J Med Genet* 2009;46(1):1–8.
- [21] Lintas C, Sacco R, Garbett K, et al. Involvement of the *PRKCB1* gene in autistic disorder: significant genetic association and reduced neocortical gene expression. *Mol Psychiatry* 2009;14(7):705–18.
- [22] Lord C, Rutter M, LeCouteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994;24:659–85.
- [23] Lord C, Rutter M, DiLavore PC, et al. Autism diagnostic observation schedule-WPS (WPS Ed.). Los Angeles: Western Psychological Services; 1999.

- [24] Losh M, Piven J. Social-cognition and the broad autism phenotype: identifying genetically meaningful phenotypes. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(1):112–95.
- [25] McClellan JM, Susser E, King MC. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry* 2007;190:194–9.
- [26] Mhule R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004;113(5):472–86.
- [27] Moraine C, Bonnet-Brilhault F, Laumonnier F, et al. Could autism with mental retardation result from two added mendelian conditions? *World J Biol Psychiatry* 2009;10:1030–6.
- [28] Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci* 2006;29(7):349–58.
- [29] Ramocki MB, Zoghbi HY. Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes. *Nature* 2008;455(7215):912–8.
- [30] Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007;316:445–9.
- [31] Steyaert JG, De La Marche W. What's new in autism? *Eur J Pediatr* 2008;167(10):1091–101.
- [32] Volkmar FR, Klin A. Diagnosis and classification: Issues in the classification of autism and related conditions. In: Volkmar FR, Paul R, Klin A, Cohen D, editors. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders. Diagnosis, development, neurobiology and behavior*, 1. John Wiley and Sons (ed); 2005. p. 5–41.
- [33] Weiss LA, Shen Y, Korn JM, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 2008;358:667–75.
- [34] Wing L. Autistic spectrum disorders. *BMJ* 1996;312(7027):327–8.