

# Facteurs génétiques impliqués dans l'autisme

L'autisme est une pathologie neuropsychiatrique sévère qui se caractérise par des anomalies perdurantes des relations sociales et du langage, souvent associées à des comportements répétitifs et stéréotypés. L'autisme est plus fréquent chez le garçon que la fille (3 à 4 garçons pour une fille) (Lord et al., 1982).

## Les études d'agrégation familiale

Quoiqu'il s'agisse d'une pathologie relativement rare (2-5/10 000), le risque dans la fratrie de sujets atteints est extrêmement élevé, de 50 à 100 fois celui de la population générale (Smalley et al., 1988). La fréquence moyenne d'atteinte des apparentés dans cette somme d'étude (tableau 1) est de 3,26% pour 0% dans les différentes populations contrôles. L'absence d'atteinte chez les apparentés de sujets contrôles n'autorise pas l'expression d'un risque relatif, mais si l'on prend en considération la prévalence sur la vie de l'autisme (0,03%), le risque pour les apparentés est bien augmenté d'environ 100 fois pour la même maladie. Si l'on se base sur la proximité familiale des apparentés (Szatmari et al., 1998), on remarque que le risque d'autisme est de 2,2% (IC95% [1,13,3]) pour la fratrie, 0,18% pour les apparentés au deuxième degré (IC95% [0,033,33]) et enfin de 0,12% pour les apparentés au troisième degré (IC95% [0,010,23%]). Une décroissance aussi brutale dans le risque des apparentés est en général en faveur de l'existence d'un grand nombre de gènes impliqués dans la pathologie.



### **Tableau 1**

#### **Etudes d'agrégation familiale de l'autisme**

## Les études de jumeaux

Quel que soit le nombre de gènes impliqués dans l'autisme, l'impact total de ces gènes sur le déterminisme de l'autisme est conséquent si l'on se base sur les études de jumeaux. Encore faut-il que les jumeaux souffrant d'autisme représentent bien l'ensemble des enfants atteints (mais non jumeaux). Or la portée des études de jumeaux a été remise en question du fait d'une surreprésentation hypothétique de l'autisme chez les enfants issus de grossesse gémellaire (Gillberg et al., 1990), quoique cela semble être très modérément le cas (Bailey et al., 1995). Ces données sont néanmoins importantes pour la partie développementale des enfants durant la grossesse et l'accouchement, dont on connaît les particularités chez les jumeaux (excès de prématurité, jumeaux transfuseur / transfusé...). Là aussi, peu de données sont en faveur. Ainsi, les études post-mortem d'enfants autistes ne montrent pas de lésions comme celles que l'on retrouve dans les lésions périnatales (Williams et al., 1980 ; Ritvo et al., 1986 ; Bauman, 1991 ; Bailey et al., 1993, 1995). Ainsi, il semble que les jumeaux soient suffisamment informatifs pour donner une estimation du poids des facteurs génétiques.

Les taux de concordance entre monozygotes et dizygotes (tableau 2), ne sont pas sans poser quelques questions sur la manière dont les facteurs génétiques sont impliqués. Par exemple, si la maladie est monogénique, on s'attend à 50% de concordance chez les dizygotes, et non pas 0% comme dans l'essentiel des études. Plusieurs hypothèses peuvent être formulées, après avoir aisément éliminé la notion d'une consanguinité à la base de ces résultats sur l'analyse de quelques

familles extraites d'un isolat génétique (De Braekeleer et al., 1996).



## **Tableau 2**

### **Etudes de jumeaux dans l'autisme**

Tout d'abord, il peut s'agir d'un trait complexe plus que d'une entité unique, donc impliquant plusieurs loci (Risch, 1990). Cette hypothèse est assez étayée par l'augmentation majeure du risque d'autisme chez les apparentés (fratrie ou jumeaux dizygotes) de sujets atteints, ce qui est plus proche d'un modèle multifactoriel que d'un modèle Mendélien. De plus, le fait que la prévalence de l'autisme dans la fratrie des sujets atteints augmente en même temps que la sévérité du trouble du proposant (Bolton et al., 1994) est en faveur d'une pathologie à plusieurs loci. Enfin, la différence considérable de concordance entre monozygotes et dizygotes est en faveur d'un modèle épi-statique (les monozygotes partageant toutes les interactions entre les différents gènes, contrairement aux dizygotes, ce qui expliquerait le grand écart de concordance). L'ensemble de ces données doit donc amener à la conclusion que, malgré les scores d'héritabilité considérable de l'autisme (autour de 80 à 90%), il ne s'agit pas d'une entité homogène, et plusieurs gènes (en interaction) sont impliqués. Ce concept oligogénique renvoie à un nombre de gènes compris entre 2-3 et 20-50.

## **Qu'est-ce qui est transmis (spectre phénotypique) ?**

Le spectre phénotypique, qui englobe l'autisme et qui est expliqué par les facteurs génétiques, n'est pas encore connu. On sait qu'une hétérogénéité phénotypique est très vraisemblable mais relativement modeste. Il semble clair que les symptômes cognitifs au cœur du diagnostic d'autisme (langage, social et vie imaginative) y soient clairement attachés (de manière autonome), ainsi que des symptômes plus spécifiques tels que la fluence verbale, la planification des tâches, les tâches se rapportant aux fonctions exécutives, puisque retrouvées en excès chez les apparentés d'enfants autistes (Hugues et al., 1999). Les différents symptômes retrouvés en excès chez les sujets apparentés à un enfant autiste pose le problème du phénotype transmis. Une analyse en composante principale semble plutôt en faveur d'un trait continu lié à plusieurs gènes en interaction. Les variations phénotypiques chez les apparentés s'expliqueraient par un niveau de sévérité variable du proposant, plutôt que par des phénotypes distincts (Pickles et al., 1995). Ce trait pouvant par ailleurs être une variation d'un trait retrouvé dans la population générale (Piven et al., 1994), expliquant ainsi la persistance de la maladie à travers les générations. En dehors des symptômes du spectre autiste, la fréquence des troubles psychiatriques autres chez les apparentés (tableau 3) a aussi amenée à poser la question du lien entre l'autisme, la dépression et les troubles anxieux (TOC et phobie sociale essentiellement).



## **Tableau 3**

### **Les régions du chromosome 7 incriminés**

Les premières pathologies recherchées concernent le trouble obsessionnel compulsif, du fait de la rigidité et de la présence de comportements répétitifs dans cette pathologie, assez proche de ce que l'on peut observer dans l'autisme. Les résultats sont assez peu concluants. Si l'on trouve un excès de TOC chez les apparentés d'enfant autiste par rapport aux sujets contrôles dans l'étude de Bolton (1998), cette fréquence est assez proche de celle observée dans la population générale (1%). Qui plus est, les traits «rigidité» et les symptômes «obsessions» ou «compulsion» (en dehors du diagnostic de TOC) n'étaient pas significativement augmentés chez les apparentés d'enfant autistes (Wolff et al., 1988 ; Bailey et al., 1995), quoi que pour certains auteurs, la fréquence du trait «rigidité» pourrait être présent chez plus de 50% des parents d'enfants autistes (Piven et al., 1997). La phobie sociale a aussi été analysée, du fait de la présence d'un excès de troubles anxieux chez les

apparentés d'enfants autistes (Piven, Chase et al., 1991) et plus spécifiquement de la phobie sociale sur un autre échantillon (Smalley et al., 1995). Néanmoins, ces deux résultats n'ont pas été répliqués (Bolton et al., 1998 ; Piven, Chase et al., 1991).

Deux études ont aussi montré un excès de maladie maniaco-dépressive bipolaire chez les apparentés d'enfants autistes (DeLong & Dwyer, 1988 ; DeLong & Nohria, 1994). Néanmoins, là-aussi, plusieurs études standardisées n'ont pu répliquer une telle association (Bolton et al., 1998 ; Piven, Chase et al., 1991 ; Smalley et al., 1995). Par contre, l'augmentation de troubles thymiques (tout venant) chez les apparentés a été plusieurs fois mise en évidence (Bolton et al., 1998 ; Piven, Chase et al., 1990 ; Smalley et al., 1995). On peut concevoir qu'il existe des liens directs entre dépressions chez les apparentés et sévérité de la maladie de l'enfant (par retentissement de la maladie grave chez les apparentés). Cette hypothèse (dépression secondaire) est néanmoins peu étayée. Par exemple, un nombre important de ces troubles thymiques débutent avant la naissance de l'enfant (Smalley et al., 1988 ; Piven et al., 1994) et une association directe entre dépression et présence de symptôme autistique (chez les apparentés) n'a pas été montrée (Bolton et al., 1994 ; Piven et al., 1999). Enfin, malgré quelques résultats positifs, il semble qu'on ne puisse pas impliquer les autres troubles psychiatriques dans le spectre de l'autisme, et notamment la schizophrénie et l'alcoolisme (Bolton et al., 1998 ; Piven et al., 1991 ; Smalley et al., 1995), les tics (Bolton et al., 1998 ; Comings & Comings, 1991) ou l'anorexie mentale (Bolton et al., 1998 ; Piven et al., 1991 ; Smalley et al., 1995).

## Génétique moléculaire de l'autisme

Quelles que soient les limites et difficultés de l'estimation du poids réel des facteurs génétiques dans l'autisme, il semble difficile de ne pas conclure clairement en l'existence d'une part réelle et majeure des facteurs génétiques dans ce qui explique l'autisme. D'un autre côté, l'autisme est confronté à toutes les difficultés propres aux maladies rares, impliquant par exemple que les estimations de l'héritabilité soient fortement sujettes à des biais méthodologiques. D'autre part, il semble que, pour l'autisme comme pour de nombreuses autres pathologies neuropsychiatriques, les gènes impliqués sont nombreux, avec d'importantes interactions (gène-gène et gène-environnement). Seule une étude internationale sur de très gros échantillons pourrait permettre une estimation fiable de l'héritabilité, mais cela est-il vraiment nécessaire ? La recherche directe sur le génome de sujets atteints permet de faire l'économie de ces estimations qui étaient auparavant indispensables. Deux types d'approches sont alors possibles. On peut analyser certains gènes précis qui pourraient expliquer en partie le trouble (gène candidat) ou cribler le génome à l'aide de sondes (anonymes) régulièrement espacées sur les chromosomes, en espérant avoir testé une région dans laquelle un gène (encore inconnu dans son rôle pour l'autisme) augmente significativement le risque de maladie. De manière intermédiaire, certains criblages se polarisent sur des régions précises du génome (régions candidates).

## Gènes candidats

Peu de gènes candidats ont été analysés dans l'autisme. Un des premiers a été l'HRAS. Le gène HRAS est le gène codant pour une GTPase intracellulaire, et donc impliqué dans la transmission du signal des récepteurs couplés à la protéine G. Des premiers résultats encourageants, quoique basés sur de petits échantillons (Hérault et al., 1993 ; Hérault et al., 1995 ; Comings et al., 1996) semblent être liés à des résultats de type «faux positifs». Le NF1 est impliqué dans les neurofibromatoses de type 1, pathologie retrouvée chez les enfants autistes 100 à 200 fois plus que ne le voudrait le hasard (Gillberg & Forsell, 1984). Cet allèle rare présent chez des enfants présentant un trouble autistique sévère et associé à des troubles moteurs pourrait représenter un gène de vulnérabilité rare, présent dans un petit groupe de malades (Mbarek et al., 1999). Les nombreux polymorphismes du HLA (antigène tissulaire) ont été analysés chez les enfants autistes. Dans ce travail aussi, le risque qu'il s'agisse d'un résultat par chance est augmenté du fait du (très) grand nombre d'allèles

possibles (Warren et al., 1996). Enfin, un haplotype comprenant deux marqueurs du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5HTT) semblait transmis en excès chez des enfants autistes (Cook et al., 1997a). Néanmoins, d'autres études sont négatives (Maestrini et al., 1999).

## Régions candidates

Si les gènes candidats sont pauvres, la recherche de régions candidates pourrait orienter les recherches plus aisément. La surreprésentation des garçons dans l'autisme a tout naturellement orienter les études sur les chromosomes sexuels, bien que pour certaines familles une transmission par un gène unique localisé sur le chromosome X soit exclue (passage par le père à un garçon atteint) (Hallmayer et al., 1996). De plus, la recherche de X-fragile a été considérée pendant un certain temps comme devant être systématiquement effectuée chez les enfants autistes du fait de liens spécifiques. Néanmoins, une revue systématique de la littérature sur le sujet entre 1983 et 1994 (Dykens & Volkmar, 1997) montre que les 17 études réalisées sur le sujet trouvent un X-fragile dans 0% à 16% (moyenne 4%). Ainsi, la très grande majorité des sujets autistes n'ont pas d'anomalie des chromosomes sexuels. Les deux criblages des différents marqueurs du chromosome X rendent peu probable la possibilité qu'il existe un gène majeur situé sur ce chromosome (Hallmayer et al., 1994 ; Hallmayer et al., 1996).

Plusieurs auteurs ont repéré la fréquence des anomalies du chromosome 15 chez des enfants autistes (Gillberg et al., 1991 ; Baker et al., 1994 ; Bunday et al., 1994 ; Hotof & Bolton, 1995 ; Flejter et al., 1996). Cette région est intéressante puisqu'on la sait impliquée dans les syndromes de Willi-Prader et d'Angelman, maladies neurodégénératives. Le *South Carolina Autism project* a montré que la fréquence de cette anomalie chez 100 patients autistes (Schroer et al., 1998) est de 4%, touchant essentiellement la partie centromérique du bras long. Les sujets ayant cette anomalie caryotypique se distinguent néanmoins du reste de la population de malades par un retard mental plus sévère et des crises d'épilepsie. Dans une approche inverse (partant du caryotype vers le phénotype), la revue de la littérature montre que l'autisme est présent chez 7% des enfants ayant une duplication inversée du chromosome 15 (Schroer et al., 1998). Cook et al. (1997) ont montré la transmission d'une anomalie caryotypique (idi(15)) d'une mère porteuse à ses deux enfants atteints et pas à son seul fils sain (Cook et al., 1997).

Parmi les régions candidates se basant sur les analyses caryotypiques d'enfants autistes, un travail récent (Warburton et al., 2000) a montré, chez les deux enfants autistes qui avaient en commun une translocation du chromosome 7, une cassure localisée en 7q31.3. Des auteurs se sont penchés sur cette région 7q31. De fait, le gène à la base de la cassure sur le 7 intitulé RAY1 (Vincent et al., 2000) ne semble pas révéler de polymorphismes spécifiquement présents dans une série de 27 autistes. Cette région a néanmoins pris une importance particulière du fait des résultats du criblage du génome.

## Criblage du génome

La dernière approche consiste donc à cribler le génome (sur des régions plus ou moins grandes) avec des marqueurs régulièrement espacés pour repérer un excès de transmission des parents à l'enfant (ou aux enfants) atteint(s) d'un segment chromosomique porteur d'un allèle de vulnérabilité. La première du genre fut publiée par le consortium international sur l'étude de génétique moléculaire de l'autisme (1998) à partir de 100 familles ayant (pour la plupart) plusieurs atteints, et une carte assez dense (354 microsatellites donc en moyenne un tous les 10 centimorgans). Sur cet échantillon de sibpaires (fratrie avec deux sujets atteints), seules deux régions étaient compatibles avec un excès de transmission aux sujets atteints, le bras long du chromosome 7 (7q) ainsi que le

bras court du chromosome 16 (16p).

- Un travail français (Philippe et al., 1999) portant sur 51 familles multiplex (264 marqueurs microsatellites) européennes utilisait aussi la technique des sibpaires. Plusieurs régions semblent potentiellement impliquées, mais il est intéressant de constater que la région du 7q, 15q et 16 p semble aussi liée au phénotype autisme, quoique ce lien soit de faible intensité. Les régions semblant les plus liées au phénotype dans cette étude sont localisées sur les chromosomes 6q, 18q et 19p. Un autre grand groupe de travail collaboratif (Risch et al., 1999) a effectué son propre *screening* du génome chez 97 familles multiplex, à partir de 519 marqueurs. Les analyses sont plutôt en faveur d'un rôle significatif d'un marqueur localisé sur le chromosome 1, sans répliquer les résultats précédents. Une autre équipe internationale travaillant sur la recherche de gènes impliqués dans l'autisme à travers le screening du génome est le *Collaborative Linkage Study of Autism* (Barret et al., 1999). Il s'agit de l'analyse de 75 familles ayant plusieurs frères ou sœurs atteints. Trois régions semblent impliquées, deux dans le chromosome 13 et le chromosome 7, ce dernier n'étant pas incompatible avec les résultats du consortium.

Un groupe commence à sortir des résultats intéressants sur les chromosomes 1, 2, 3, 7, 18 et 20, et notamment sur les 7q (Ashley-Koch et al., 1999) et 15q (Bass et al., 2000). Dix-sept familles multiplex ont été analysées d'une population finlandaise (Auranen et al., 2000). Cette étude ne montre aucun élément en faveur de l'implication des régions préalablement suspectées (mais pas d'exclusion de liaison non plus). Une région très modérément positive existe sur le chromosome 1p (D1S1675 et D1S534).

Comme on le voit, les différentes régions incriminées ne sont pas identiques. Un certain nombre d'études ont pourtant impliqué, à différents niveaux le chromosome 7q (voir tableau 3). Un centimorgan (cM) représentant un million de paires de base, on peut tout juste noter une convergence de quelques régions spécifiques, sans réel empiètement. Cette partie du chromosome 7 devient néanmoins une région des plus intéressante puisque plusieurs études y ont trouvé des éléments en faveur d'une implication dans l'autisme (Turner et al., 2000). Qui plus est, le type d'analyse proposée (c'est-à-dire des fratries atteintes et non des familles multiplex) réduit la précision de l'étude de linkage. Des régions grossièrement proches peuvent donc en fait concerner les mêmes gènes. L'affinement du screening de cette région et l'étude de nouveaux échantillons devraient permettre de mieux peser ces différentes éventualités.



### **Tableau 3**

#### **Coagrégation de l'autisme avec les troubles psychiatriques (% d'atteinte des apparentés)**

## **Conclusions**

L'autisme est une pathologie complexe et multifactorielle, mais le rôle des facteurs génétiques y est considérable (80 à 90%). Le fait d'avoir un apparenté atteint augmente le risque d'un facteur 100 pour le reste de la fratrie. Néanmoins, vu la faible fréquence de la pathologie dans la population générale, le risque individuel des apparentés au premier degré reste modéré (1% à 5%). La fratrie (présente ou à venir) d'un premier enfant autiste peut néanmoins être assez clairement considérée comme à risque, avec une surveillance qui pourrait être plus axée sur les symptômes prémorbides afin de faciliter une prise en charge la plus précoce possible.

La coagrégation familiale des autres troubles psychiatriques (TOC, troubles thymiques, phobies sociales) ne semble pas utilisable dans le dépistage de l'autisme tant le lien étiologique est faible. Plusieurs pathologies génétiques semblent clairement à risque accru d'autisme (X-fragile, sclérose tubéreuse...), mais il n'est pas évident que des facteurs génétiques communs soient en cause. La présence de ces anomalies doit de toute façon faire rechercher plus spécifiquement un trouble

autistique.

Enfin, la révélation des polymorphismes génétiques d'individus à risque n'est pas encore utilisable puisque aucun gène ne peut être considéré comme clairement impliqué, même pour un rôle minime. Plusieurs régions caryotypiques pourraient contenir des gènes de vulnérabilité (15p et 7q notamment), régions pour lesquelles il existe de fortes chances de trouver des gènes impliqués. Néanmoins, ceux-ci sont inconnus pour le moment.