

Au-delà de la  
centaine de gènes  
clairement  
identifiée, la  
majorité des autres  
mutations ne sont  
observées que chez  
un très petit  
nombre d'individus.





# La génétique de l'autisme :

## Contribution de multiples gènes.

Par ÉLISE DOUARD & GUILLAUME HUGUET

Bien que les causes de l'autisme sont encore mal comprises, nous savons que la génétique y contribue grandement. En effet, si vous aviez un jumeau identique autiste, les études montrent que vous avez 70 à 90% de chances d'être autistes aussi, ce qui indique que dans les causes de l'autisme, la génétique explique 70 à 90%<sup>1</sup>.

Imaginez notre ADN comme une encyclopédie composée de 46 volumes : nos chromosomes ! Puis, dans ces 46 volumes, on retrouve plus de 27 000 paragraphes : les gènes. Parfois, un ou plusieurs de ces paragraphes ou gènes sont partiellement ou complètement modifiés, dans ces cas-là nous disons que le gène ou les gènes sont *mutés*.

Dans les situations les plus simples, un seul gène est muté, celui-ci peut expliquer les symptômes d'autisme du patient. C'est le cas de la mutation du gène *FMR1* sur le chromosome X qui cause le syndrome de l'X fragile. Cette mutation est associée à une déficience intellectuelle et un faciès atypique, et dans environ 50% des cas à des symptômes d'autisme. Ainsi, dans les cas d'autisme où l'on retrouve une mutation dans un seul gène, comme *FMR1*, la cause est claire. Or, cela n'est le cas que pour une petite partie de la population autistique.

Chez la majorité des autistes, on retrouve des mutations touchant plusieurs gènes en même temps. C'est la combinaison des gènes altérés qui va contribuer au diagnostic d'autisme. C'est le cas de l'altération d'une portion du chromosome 16 dans la région 16p11.2, qui touche 31 gènes différents. C'est comme si une page d'un des volumes était arrachée ou doublée et qu'elle contenait 31 paragraphes ! Cette mutation est associée à l'autisme dans 20% des cas<sup>2</sup>, mais également à la déficience intellectuelle et la schizophrénie.

Actuellement, les études n'ont identifié qu'une centaine de gènes, qui lorsqu'ils sont mutés, peuvent expliquer le diagnostic d'autisme<sup>3</sup>, ce qui demeure très peu sur 27 000 ! Toutefois, comme mentionné dans les para-

graphes précédents, la modification de ces gènes ne mène pas toujours à l'autisme. Ainsi, des personnes ayant les mêmes mutations pourraient avoir d'autres troubles psychiatriques accompagnés ou non de symptômes autistiques.

Il est également important de comprendre que, au-delà de la centaine de gènes clairement identifiée, la majorité des autres mutations ne sont observées que chez un très petit nombre d'individus. Ainsi, malgré les efforts de la communauté scientifique, les effets précis de chacune de ces mutations restent encore inconnus.

Les récentes études publiées par l'équipe du Dr Sébastien Jacquemont, médecin généticien au CHU pédiatrique de Sainte-Justine (Montréal, Canada), se sont intéressées au développement de nouveaux outils pour estimer les effets de ces mutations. Autrement dit, ils ont développé une technique qui permet d'estimer la contribution d'une mutation sur le diagnostic autistique. Ils estiment que 40% de l'ensemble de nos 27 000 gènes, lorsqu'ils sont mutés, peuvent augmenter le risque d'autisme<sup>4</sup>. Cela soutient l'hypothèse qu'une grande proportion de gènes est impliquée dans l'autisme et que c'est une combinaison complexe de mutations sur plusieurs gènes qui explique l'autisme. De ces résultats, un outil clinique en ligne (<https://cnvprediction.urca.ca/>) a été développé pour assister les cliniciens en donnant une estimation de la probabilité d'avoir un diagnostic d'autisme pour une mutation donnée.

Pour conclure, bien qu'il soit clair que l'autisme est largement expliqué par la génétique, dans la majorité des cas nous ne retrouvons ni les mutations dans la centaine de gènes clairement identifiés, ni une mutation sur un seul gène, comme celle liée au X fragile. L'autisme est donc expliqué par la présence de mutations dans une combinaison de plusieurs gènes, mais à l'heure actuelle, il est encore difficile de définir leur effet de façon précise, ce qui nécessite de nouveaux outils pour les étudier. 🌸

L'autisme est donc expliqué par la présence de mutations dans une combinaison de plusieurs gènes

### Principales références :

1. Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585-595.
2. D'Angelo, D., Lebon, S., Chen, Q., Martin-Brevet, S., Snyder, L. G., Hippolyte, L., ... & Pain, A. (2016). Defining the effect of the 16p11.2 duplication on cognition, behavior, and medical comorbidities. *JAMA psychiatry*, 73(1), 20-30.
3. <https://gene.sfari.org/database/human-gene/>
4. Douard, E., Zeribi, A., Schramm, C., Tamer, P., Loum, M. A., Nowak, S., et al. (2020). Effects-sizes of deletions and duplications on autism risk across the genome. *bioRxiv*.