

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 194

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention GÉNÉTIQUE MÉDICALE

PAR

DURAND Benjamin, Simon  
Né le 29 novembre 1992 à Annonay

-----

**Trouble du spectre de l'autisme :  
de l'anomalie génétique au phénotype comportemental**

-----

Président de thèse : Hélène DOLLFUS, Professeur  
Directeur de thèse : Romain COUTELLE, Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 194

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention GÉNÉTIQUE MÉDICALE

PAR

DURAND Benjamin, Simon  
Né le 29 novembre 1992 à Annonay

-----

**Trouble du spectre de l'autisme :  
de l'anomalie génétique au phénotype comportemental**

-----

Président de thèse : Hélène DOLLFUS, Professeur  
Directeur de thèse : Romain COUTELLE, Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET  
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition SEPTEMBRE 2021  
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général : M. GALY Michaël**

**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
	ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
	BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
	BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.0' Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.0' Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.0' <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.0' Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.0' Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Haute-pierre	49.0' Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.0' Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.0' Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.0' Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAU LHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.0' Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.0' Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.0' Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.0' <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.0' <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.05 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.0 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.0 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBC	44.0 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.0 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amand P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.0 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.0 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

M0142	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.0' Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.0' Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.0' Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.0' Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option biologique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.0' Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.0' Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.0' Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.0' Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
HERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUJOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.0' Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.0' Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.0' Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.0' Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.0' <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.0' Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

**B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)**

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE****C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette Dr LORENZO Mathieu	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---	-------	--------------------------------------

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire Dre SANSELME Anne-Elisabeth Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) Médecine générale Médecine générale
---	--	--

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES****D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
  - BELLOCO Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
  - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUCLÓS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KREMER Michel / 01.05.98	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

## Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU  
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de mon jury qui me font l'honneur d'avoir accepté de constituer mon jury de thèse :

Madame le Professeur Hélène DOLLFUS,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Depuis le début de mon internat à Strasbourg, vous avez soutenu et encouragé mon parcours hospitalier et scientifique ce dont je vous suis extrêmement reconnaissant.

Au Docteur Romain COUTELLE,

Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, et de m'avoir soutenu et guidé tout au long de celle-ci. Merci pour tes précieux conseils et ta disponibilité durant tout ce projet. Merci de m'avoir initié à la complexité de l'autisme.

Au Docteur Amélie PITON,

Tout d'abord, merci d'avoir accepté d'intégrer mon jury. Je te remercie infiniment du temps que tu as passé à m'aider sur ce projet. Enfin, merci de m'avoir accompagné tout au long de mon internat et de m'avoir donné l'opportunité de m'ouvrir au monde de la recherche le temps d'une année. J'espère avoir l'occasion de travailler sur d'autres projets avec toi.

Au Docteur Élise SCHAEFER,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour tes riches enseignements dont j'ai bénéficié pendant ces cinq dernières années, j'ai énormément appris à tes côtés depuis que je suis arrivé. Et merci pour tous les bons moments passés en dehors de l'hôpital.

Au Docteur Sophie SCHEIDECKER,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Tes nombreux enseignements sur la cytogénétique ont été précieux dans ma formation de généticien. Merci pour tout le temps que tu as su accorder à ma formation.

J'adresse également tous mes remerciements :

Au Docteur Salima EL CHEHADEH, pour tes enseignements tout au long de mon internat et de m'avoir offert l'opportunité de publier mon premier article scientifique.

Au Docteur Audrey SCHALK, pour tes enseignements et tes nombreux conseils tout au long de mon internat. J'espère qu'on aura l'occasion de travailler ensemble sur des projets. Merci pour tous les bons passés en dehors de l'hôpital.

Au Professeur Jean-Louis MANDEL, pour tous vos enseignements et pour avoir partagé votre savoir.

Aux Docteurs Bénédicte GERARD, Nadège CALMELS, Valérie BIANCALANA et Jean MULLER pour vos enseignements sur la génétique moléculaire.

Au tout jeune Docteur Jérémie COURRAUD, merci pour tes nombreux enseignements et conseils lors de mon stage de Master 2, mais surtout pour toutes nos discussions passionnantes, scientifiques ou non ! J'espère qu'on aura plus d'occasions de se voir à présent.

À mes co-internes de génétique pour avoir partagé tous ces bons moments avec vous, tant sur le plan professionnel que personnel. Aurélie, tu resteras mon premier binôme d'internat, celle avec qui j'ai commencé à apprendre la génétique et j'espère qu'on aura l'occasion de travailler longtemps ensemble. Merci à toi Sarah, même si tu n'es plus dans « l'équipe génétique », sache que j'admire vraiment ton parcours, et travailler avec toi est un vrai plaisir. À Morgane, Alexia, Manon, mais aussi Julien. À Élodie, d'avoir supporté l'interne (trop) stressé et pas toujours de bonne humeur que j'ai été ces six derniers mois, merci de m'avoir soutenu et encouragé.

À tous mes co-internes de génétique de France et de Navarre, notamment Mathis pour nos soirées jeux.

À l'équipe de génétique médicale de Strasbourg : aux médecins, Anaïs, Pierre-Yves, aux secrétaires Delphine et Sophie (et Virginie !), aux psychologues Sophie et Élise et à l'équipe du CARGO (merci Alessandro pour ton expertise caféinée et Romain).

Aux équipes des laboratoires de diagnostic génétique des Unités de cytogénétique, de génétique moléculaire et du service de génétique oncologique.

À mes amis ardéchois et stéphanois, Clément, Quentin, Valentin, Gonzague, François, Loïc, Kévin, PA, Polo, Pierre-Yves (et les autres !), merci d'avoir été là pendant mes années d'externat et même avant pour certains.

À ma famille qui m'a toujours encouragée et soutenue dans mes études. Merci pour votre amour. À ma sœur qui, malgré elle, a certainement contribué à faire le médecin que je suis devenu aujourd'hui.

Enfin, à Marion, merci de me supporter depuis 4 ans, et surtout depuis ces derniers mois... ! Tu es toujours là dans les bons et les moins bons moments, et j'espère franchir avec toi plein d'autres caps importants de ma vie. Je t'aime.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	21
INTRODUCTION .....	23
1. Les troubles du neurodéveloppement .....	23
2. Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) .....	23
2.1. Historique .....	23
2.2. Définition .....	24
2.3. Dépistage et diagnostic .....	27
3. Épidémiologie .....	28
3.1. Prévalence .....	28
3.2. Sex-Ratio .....	29
4. Hétérogénéité clinique et comorbidités .....	30
4.1. Comorbidités somatiques et anomalies congénitales .....	31
4.2. Comorbidités psychiatriques .....	31
4.3. TSA et autres anomalies du développement neurologique .....	32
4.4. TSA et DI, un chevauchement clinique .....	32
5. Concept de TSA syndromique et non syndromique .....	34
6. Étiologies du TSA .....	35
6.1. Facteurs environnementaux .....	35
6.2. Facteurs génétiques .....	36
6.2.1. Héritabilité du TSA : études de jumeaux et études familiales .....	36
6.2.2. Les variants communs à effet faible dans le TSA .....	37
6.2.2.1. Les études de liaison .....	37
6.2.2.2. Les études d'association .....	38
6.2.3. Les variants rares à effet fort dans le TSA .....	39
6.2.3.1. Le TSA, une manifestation clinique d'un syndrome génétique .....	42
a. Syndromes liés à des anomalies chromosomiques visibles au caryotype .....	42
b. Syndromes de microdélétions et microduplications .....	42
c. Syndromes monogéniques .....	43
6.2.3.2. Identification de variants rares dans d'autres formes de TSA .....	44
a. Les variants de séquence .....	44
b. Les variations du nombre de copie .....	48



c. Cas particuliers : les variations rares à pénétrance incomplète et expressivité variable (PIEV) .....	50
6.2.4. Architecture génétique du TSA .....	51
7. TSA et DI : un chevauchement génétique .....	54
8. Stratégie de diagnostic et rendements des analyses génétiques dans le TSA .....	57
9. Problématique et objectifs .....	59
<b>PARTIE 1</b> .....	<b>61</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>62</b>
1. Cohortes de patients étudiées et recueil des données.....	62
1.1. Patients analysés par ACPA .....	62
1.2. Patients analysés par séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement.....	63
2. Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) .....	64
3. Séquençage haut-débit d'un panel de gènes (NGS).....	65
4. Interprétation des variations .....	66
<b>RESULTATS</b> .....	<b>69</b>
1. Données cliniques des patients.....	69
1.1. Caractéristiques cliniques des patients analysés par ACPA .....	69
1.2. Caractéristiques cliniques des patients analysés par séquençage haut-débit .....	71
2. Résultats des analyses génétiques dans les deux cohortes .....	72
2.1. Résultats des ACPA et rendement diagnostique global.....	72
2.2. Description des CNVs pathogènes et PIEVs identifiés en ACPA.....	74
2.3. Résultats du séquençage haut-débit par panel de gène et rendement diagnostique global .....	77
2.4. Description des variants pathogènes et PIEVs identifiés par séquençage haut-débit .....	78
2.5. Rendements diagnostiques des analyses génétiques en fonction en fonction de la population de patients TSA étudiée.....	80
2.5.1. Répartition des patients en différents groupes .....	80
2.5.2. Rendements diagnostiques de l'ACPA en fonction de la population de patients TSA étudiée .....	82
2.5.3. Rendements diagnostiques du séquençage haut-débit en fonction de la population de TSA étudiée .....	85
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>92</b>
1. Hétérogénéité clinique .....	93

2. Implication des variations génétiques dans le TSA .....	94
3. Rendement diagnostique global et spécifique pour chaque population de TSA .....	96
3.1. Rendements diagnostiques de l'ACPA .....	96
3.2. Rendements diagnostiques par séquençage haut-débit d'un panel de gènes.....	100
4. La problématique des facteurs de susceptibilité aux TNDs (PIEVs) .....	103
5. Proposition d'une stratégie de diagnostic génétique dans le TSA.....	106
6. Limites de l'étude .....	110
<b>PARTIE 2</b> .....	<b>113</b>
CONCLUSION .....	143
ANNEXES.....	147
BIBLIOGRAPHIE.....	164

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 – Évolution de la nosologie de l'autisme à travers les éditions du DSM .....	26
Figure 2 – Comorbidités associées au TSA .....	32
Figure 3 – Nombre d'élèves (sur 10 000) bénéficiant d'une reconnaissance de besoins éducatifs particuliers aux États-Unis, en fonction de leur diagnostic : TSA ou DI .....	34
Figure 4 – Étiologies génétiques connues dans le TSA .....	41
Figure 5 – L'évolution de la génétique du TSA entre 1975 et 2015 .....	47
Figure 6 – Caryogramme représentant montrant les 102 gènes impliqués dans le TSA selon Satterstrom et <i>al.</i> ....	48
Figure 7 – Représentation des CNVs impliqués dans le TSA .....	51
Figure 8 – Architecture génétique du TSA .....	54
Figure 9 – Fréquence de la DI, du TSA et de l'épilepsie chez des individus présentant des variants perte de fonction dans des gènes candidats dans les TNDs .....	56
Figure 10 – Gènes issus de la base de données Geisinger Developmental Brain Disorder (DBD), impliqués dans les TNDs rapportés chez plus de 10 patients présentant des variants perte de fonction .....	57
Figure 11 – Distribution des classes de CNVs mis en évidence chez les 323 patients analysés en ACPA et rendement diagnostique global (CNVs pathogènes et PIEVs) .....	73
Figure 12 – Types de CNVs (pathogènes et PIEVs).....	74
Figure 13 – Distribution des classes de variants mis en évidence chez les 64 patients analysés en séquençage haut-débit et rendement diagnostique global (SNVs pathogènes ou probablement pathogènes et PIEVs) .....	78
Figure 14 – Rendements diagnostiques de l'ACPA en fonction de la population de patients TSA étudiée .....	84
Figure 15 – Rendements diagnostiques du séquençage haut-débit par panel de gènes en fonction de la population de patients TSA étudiée .....	87
Figure 16 - Proposition d'une stratégie de diagnostic pour la recherche d'une cause génétique dans le TSA .....	109

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 – Caractéristiques cliniques des patients avec un TSA/traits autistiques ayant bénéficié d'une ACPA .....	70
Tableau 2 – Caractéristiques cliniques des patients avec un TSA ayant bénéficié d'une analyse par séquençage haut-débit .....	72
Tableau 3 – Répartition des patients en 4 groupes selon le type de TSA.....	82
Tableau 4 – Rendements diagnostiques globaux et en fonction de la population de patients TSA étudiée .....	86
Tableau 5 – Caractéristiques des CNVs pathogènes et PIEVs identifiés en ACPA et phénotype des patients .....	88
Tableau 6 – Caractéristiques des variants de classe 4/5 et PIEVs identifiés par séquençage haut-débit d'un panel de gènes et phénotype des patients.....	90

## LISTE DES ANNEXES

Annexe I – Liste des PIEVs établie par le réseau AchroPuce.....	147
Annexe II – Fiche de renseignements cliniques de l'ACPA du laboratoire de Cytogénétique de Strasbourg .....	149
Annexe III – Fiche de renseignements cliniques pour l'analyse NGS du laboratoire de Diagnostic génétique Moléculaire de Strasbourg.....	150
Annexe IV – Liste des gènes de la dernière version du panel NGS utilisé (556 gènes) .....	156
Annexe V – Description détaillée des CNVs pathogènes et PIEVs identifiés en ACPA .....	157
Annexe VI – Description détaillée des variants pathogènes/probablement pathogènes et PIEVs identifiées en NGS .....	160

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAIDD : American Association on Intellectual and Developmental Disabilities

ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics

ACPA : Analyse Chromosomique sur Puces à ADN

ADDM : Autism and Developmental Disabilities Monitoring

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS-2 : Autism Diagnostic Observation Schedule – 2

APA : American Psychiatric Association

CGH array : Comparative Genomic Hybridization array

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies – 10<sup>ème</sup> révision

CNV : Copy Number Variation ou variation du nombre de copie

DI : Déficience Intellectuelle

DISCO : Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FISH : Fluorescent In Situ Hybridization

GWAS : Genome Wide Association Studies

IGBMC : Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire

M-CHAT : Modified-Checklist for Autism in Toddlers-revised

NGS : Next Generation Sequencing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIEV : Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable

PRS : Polygenic Risk Score

QI : Quotient Intellectuel

REHOP : Registre des handicaps de l'enfant et observatoire périnatal de l'Isère, la Savoie et la Haute-Savoie

RHE31 : Registre des handicaps de l'enfant en Haute-Garonne

SCQ : Social Communication Questionnaire

SFARI : Simons Foundation Autism Research Initiative

SNP : Single Nucleotide Polymorphisme

SNP array : Single Nucleotide Polymorphism array

SNV : Single Nucleotide Variation

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TED : Troubles envahissants du développement

TED NOS : TED non spécifiés

TGD : Troubles globaux du développement

TND : Trouble du neurodéveloppement

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

# INTRODUCTION

## 1. Les troubles du neurodéveloppement

Les troubles du neurodéveloppement (TNDs) sont un groupe d'affections qui débutent généralement durant la période du développement et se caractérisent par une altération du fonctionnement personnel, social, scolaire ou professionnel (1). Ils touchent 5 à 15 % de la population selon les études (2). On regroupe au sein des TNDs : la déficience intellectuelle (DI), les troubles de la communication, les troubles spécifiques des apprentissages, les troubles moteurs (trouble de la coordination du développement, mouvements stéréotypés), le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et le trouble du spectre de l'autisme (TSA) (1). Il existe un continuum entre les différents TNDs, qui peuvent parfois être associés.

## 2. Le trouble du spectre de l'autisme (TSA)

### 2.1. Historique

La première description de l'autisme, en tant qu'entité clinique différente de la schizophrénie, a été faite en 1943 par le pédopsychiatre Léo Kanner, à la suite de l'observation de 11 jeunes enfants dont les comportements différaient de leurs semblables. Il observait chez ces enfants une tendance à l'isolement, une difficulté à développer des relations et des difficultés avec le langage (3).

En parallèle, un autre psychiatre, Hans Asperger travaillait également sur l'autisme. Il a décrit quatre enfants atteints de « psychopathie autistique », caractérisée par un manque d'empathie, des difficultés à créer des liens sociaux, un intérêt spécifique pour un sujet



particulier ainsi qu'une faiblesse des contact visuels, mais sans retard du développement cognitif, ni retard de langage. À cette époque, il émet l'hypothèse d'une origine organique du trouble (4). Cependant, les travaux d'Asperger ont eu beaucoup moins de succès que ceux de Kanner et ce n'est qu'en 1981 et grâce à la publication de Lorna Wing, psychiatre qui fut la première à définir le syndrome d'Asperger, que ces travaux ont été mis en avant (5).

## 2.2. Définition

Ce n'est qu'à partir de 1980, dans la version 3 du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM) (6), que l'autisme apparaît en tant qu'entité diagnostique (*autisme infantile*) dans la catégorie des Troubles globaux du développement (TGD). Dans l'édition révisée du DSM III, les TGD sont remplacés par les Troubles envahissants du développement (TED) et l'autisme infantile devient troubles autistiques (7). Depuis, la définition clinique de l'autisme a largement évolué. Tout d'abord en 1994 avec le DSM-IV (8), puis sa version révisée le DSM-IV-R en 2000 (9) définissaient l'autisme selon une triade : troubles de la communication, troubles des interactions sociales et comportements répétitifs et restreints. Le trouble autistique faisant partie des TEDs, qui regroupaient en plus du trouble autistique :

- Le syndrome d'Asperger
- Le syndrome de Rett
- Le trouble désintégratif de l'enfance
- Les TEDs non spécifiés (TEDs NOS)

La dernière version du DSM dans sa 5<sup>ème</sup> édition en 2013 (1) a redéfini la classification de l'autisme pour rendre le diagnostic plus simple. C'est actuellement la référence sur laquelle se base les professionnels pour diagnostiquer l'autisme. Dans cette nouvelle version, le

diagnostic de TED et les sous-catégories (syndrome d'Asperger, trouble autistique et TED non spécifiés) sont abandonnés au profit d'une seule et même entité de « Trouble du spectre de l'autisme (TSA) » dont le syndrome de Rett et le trouble désintégratif de l'enfance sont exclus.

Il est défini à présent par une dyade autistique comprenant :

- Des déficits des interactions sociales et de la communication
- Un caractère restreint et répétitif des comportements

Ainsi, pour répondre aux critères du TSA, l'individu doit présenter une atteinte dans les trois domaines de la catégorie des déficits persistants des interactions sociales et de la communication, soit :

1. *Un déficit de la réciprocité sociale ou émotionnelle*
2. *Un déficit des comportements de communication non-verbaux utilisés au cours des interactions sociales*
3. *Un déficit du développement, du maintien et de la compréhension des relations*

Ainsi qu'au moins deux symptômes sur quatre dans la catégorie des intérêts et comportements restreints et répétitifs, parmi :

1. *Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage*
2. *Intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non-verbaux ritualisés*
3. *Intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but*

#### 4. Hyper ou hypo-réactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement

Par ailleurs, le DSM-5 précise que les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement, qu'ils doivent occasionnés un retentissement clinique significatif du fonctionnement actuel dans les domaines sociaux, scolaire, ou professionnel et que ce retentissement fonctionnel ne doit pas être expliqués par un handicap intellectuel ou un retard global du développement. C'est pourquoi, il est important de spécifier si les troubles s'accompagnent ou non d'une DI ou d'un autre trouble du neurodéveloppement ou du comportement. En effet, le DSM-5 explique que le TSA peut s'accompagner d'autres troubles, notamment psychiatriques, mais qu'ils peuvent aussi s'intégrer dans une cause génétique (le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Rett) (1).

Un notion importante introduite par cette nouvelle classification est celle de « spectre », reflétant la diversité des symptômes associés au trouble de l'autisme mais aussi les chevauchements cliniques qu'il peut y avoir entre les différentes entités qui étaient considérées avant cela comme des entités bien spécifiques (Figure 1).

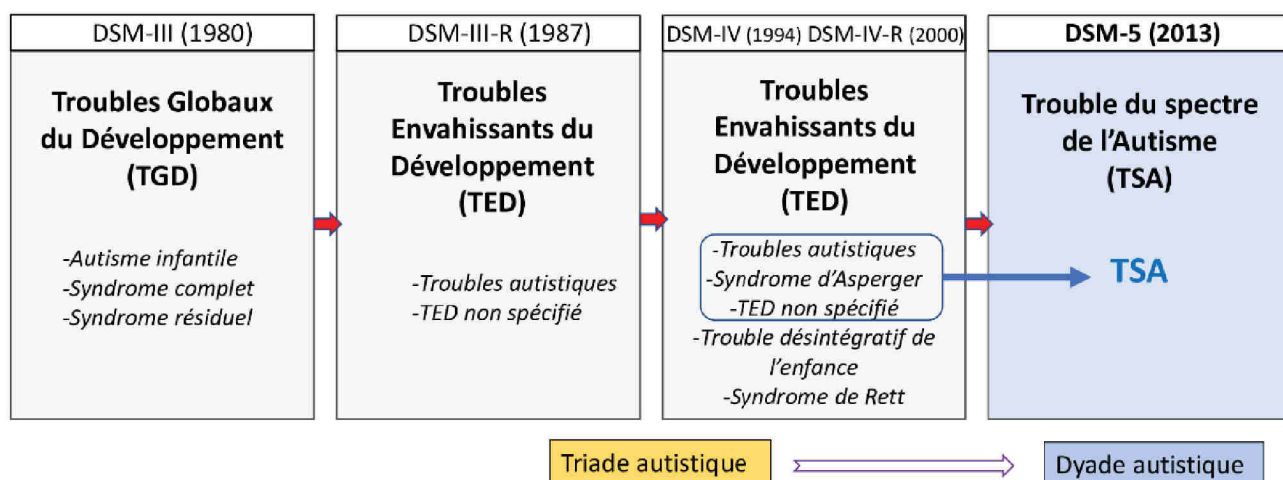


Figure 1 – Évolution de la nosologie de l'autisme à travers les éditions du DSM.

### 2.3. Dépistage et diagnostic

Le TSA peut être dépisté et diagnostiqué par plusieurs catégories de professionnels comme les pédiatres, les psychiatres, les pédopsychiatres ou encore les neuropsychologues. Comme il n'existe pas de biomarqueurs du TSA, le dépistage et le diagnostic repose sur l'expérience clinique du professionnel et l'utilisation de plusieurs outils standardisés en fonction de l'âge du patient.

Parmi les outils de dépistage des enfants avec TSA de moins de 3 ans, le plus fréquemment utilisé et le plus robuste est le Modified-Checklist for Autism in Toddlers-revised (M-CHAT) (10). Après 4 ans, l'outil utilisé est le Questionnaire de Communication Sociale (Social communication questionnaire (SCQ) (11) qui est un questionnaire de 40 items basé sur l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R).

Les outils de diagnostic utilisés sont notamment l'ADI-R (12), qui est un entretien semi-structuré entre le professionnel et les parents du patient (ou des personnes de l'entourage proche). Il peut être administré chez les enfants à partir de 3 ans, et ayant un âge de développement d'au moins 18 mois. Ce questionnaire repose sur la triade autistique (selon les critères du DSM-IV) et a pour but de repérer des anomalies du comportement de l'enfant dans 3 domaines : les interactions sociales réciproques, la communication et les comportements stéréotypés et répétitifs. Il s'intéresse à deux périodes de l'enfance : celle des 4-5 ans (algorithme diagnostique) et le comportement actuel (algorithme du comportement actuel). Cet outil est fréquemment utilisé en complément avec l'Autism Diagnostic Observation Schedule – 2 (ADOS-2) (13), qui est une échelle d'observation des comportements autistiques, comportant 5 modules permettant son utilisation dès 12 mois. La personne évaluée est sollicitée pour effectuer des activités qui permettront d'apprécier ses

habiletés en communication, lors des interactions sociales réciproques, lors du jeu ou lors de l'utilisation imaginative d'un matériel. Parmi les autres outils de diagnostic utilisés, on peut citer également le DISCO (Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder) (14) qui est, comme l'ADI-R, un entretien semi-structuré avec les parents.

### **3. Épidémiologie**

#### **3.1. Prévalence**

Dans les pays développés, le TSA est le TND le plus fréquent. Sa prévalence a beaucoup augmenté ces dernières décennies, due notamment à un dépistage plus précoce des troubles et plus efficace, une meilleure connaissance de ceux-ci au travers de campagnes de préventions et d'informations, mais également grâce à une évolution de la définition et des critères diagnostiques comme nous l'avons vu précédemment avec le DSM-5. Actuellement, la prévalence du TSA dans la population générale est estimée à environ 1 à 1,5 % (15,16).

En ce qui concerne la France, il n'existe pas de système de surveillance permettant d'estimer la prévalence du TSA en population générale. Les seules données récentes dont nous disposons proviennent d'une étude de Delobel Ayoub *et al.*, reposant sur des données de deux registres des handicaps de l'enfant, le RHE31 (Registre des handicaps de l'enfant en Haute-Garonne) et le REHOP (Registre des handicaps de l'enfant et observatoire périnatal de l'Isère, la Savoie et la Haute-Savoie). Cette étude a permis de mettre en évidence une augmentation de la prévalence du TSA au cours des 15 dernières années chez les enfants de ces deux zones géographiques nés entre 1995 et 2009 et ayant reçu un diagnostic de TSA au plus tard entre 2003 et 2017. La prévalence est passée de 2,3 à 7,7/1 000 pour le registre RHE31, et de 3,3 à 5,6/1 000 pour le registre RHEOP (17).

### 3.2. Sex-Ratio

Le sex-ratio dans le TSA a toujours été en faveur du sexe masculin avec 4 garçons pour 1 fille (18). Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer ce biais masculin, dont voici une liste non-exhaustive.

- Une de ces hypothèses serait l'implication des chromosomes sexuels car de nombreux gènes localisés sur le chromosome X sont responsables de TSA (*MECP2*, *NLGN4X*) (19). La présence de deux chromosomes X rend les femmes moins sensibles aux anomalies génétiques présentes sur un de ces chromosomes étant donné le phénomène de compensation du second chromosome X (phénomène qui n'est pas possible chez les hommes XY). Si la présence de deux chromosomes X chez la femme semble être un facteur protecteur, la présence du chromosome Y chez les hommes pourrait également jouer un rôle dans la susceptibilité au TSA. De plus, des études ont notamment montré que les individus porteurs d'un chromosome Y en plus, comme le syndrome XYY, ont un risque accru de TSA (20). De plus, certains gènes de susceptibilité au TSA sont portés par le chromosome Y comme le gène *NLGN4Y* (21).
- Il existerait également d'autres facteurs protecteurs chez les filles. En effet, ces dernières présenteraient un seuil de tolérance plus élevé aux variations génétiques que les garçons, et une « charge génétique » plus forte serait nécessaire pour développer le phénotype de TSA, c'est-à-dire des anomalies génétiques plus dommageables (22). En outre, il semblerait qu'il existe une pénétrance incomplète de certains événements génétiques chez les femmes ce qui implique qu'elles présenteraient un phénotype moins sévère.

- Les hormones sexuelles et notamment le taux de testostérone produite par le fœtus mâle *in-utero* est également une des hypothèses possibles pour expliquer la susceptibilité des hommes à l'autisme (théorie du cerveau masculin) (23).
- Enfin, une autre hypothèse serait le sous-diagnostic du TSA chez les filles. En effet, des études ont montré que les outils de diagnostic utilisés seraient moins performants pour détecter le TSA chez les filles, notamment dans le cadre d'un autisme de haut niveau (24). De plus, il semblerait que les filles aient moins de comportements répétés et stéréotypés et qu'elles s'adaptent mieux à leur environnement avec de meilleures capacités dans les relations sociales et dans l'expression verbale, ce qui serait à l'origine d'une symptomatologie moins sévère et donc d'un repérage plus difficile (25). Ainsi, les filles avec un TSA sont en moyenne diagnostiquées plus tardivement que les garçons (26).

#### **4. Hétérogénéité clinique et comorbidités**

Comme nous l'avons vu, l'autisme constitue un spectre clinique, c'est-à-dire que les manifestations cliniques et comportementales ainsi que la sévérité des symptômes du TSA varient très largement en fonction des individus (27).

Par ailleurs, dans le TSA, la présence d'autres signes cliniques ou comorbidités est très fréquente, ce qui est responsable d'une importante hétérogénéité clinique. En effet, plus de 70 % des individus avec un TSA ont une comorbidité médicale, développementale ou psychiatrique (28). D'autre part, le diagnostic de ces comorbidités est important car elles peuvent « aggraver » les difficultés présentées par l'individu (29,30). Par exemple, de nombreuses études ont montré que le trouble du déficit de l'attention avec ou sans

hyperactivité (TDAH) dans le cadre du TSA est responsable de déficits plus importants au niveau du fonctionnement adaptatif et exécutif, et diminue également la qualité de vie (31,32). Par ailleurs, des études ont également montré que la mortalité était augmentée chez les individus présentant un TSA avec une épilepsie comorbide (33).

Il faut cependant noter que la prévalence des comorbidités varie considérablement d'une étude à l'autre, en lien avec l'hétérogénéité clinique du TSA (Figure 2).

#### **4.1. Comorbidités somatiques et anomalies congénitales**

Le TSA est fortement associé à d'autres problèmes de santé comme l'obésité, des troubles gastro-intestinaux et de la constipation. Des anomalies congénitales sont également plus fréquemment retrouvées dans les populations d'individus autistes, notamment en présence de DI (34,35).

#### **4.2. Comorbidités psychiatriques**

Les personnes atteintes de TSA sont plus à risque de présenter des comorbidités psychiatriques (36). En effet, près de 70 % d'entre-elles présentent au moins un trouble psychiatrique comorbide, et près de 40 % d'entre-elles peuvent présenter deux troubles psychiatriques ou plus (37). Une méta-analyse récente de Lai *et al.* a permis de préciser la prévalence de ces comorbidités chez les personnes autistes. Il apparaît que le TDAH constitue la comorbidité la plus fréquente (28 %), suivi des troubles anxieux (20 %), des troubles du sommeil (13 %), des troubles de conduites (12 %), des troubles dépressifs (11 %), des troubles obsessionnels compulsifs (9 %), des troubles bipolaires (5 %), et enfin de la schizophrénie (4 %) (38).



### 4.3. TSA et autres anomalies du développement neurologique

Le TSA est fréquemment associé à d'autres troubles du neurodéveloppement, comme des troubles du langage ou une DI. Une étude du réseau américain Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM), portant sur des enfants de 8 ans avec un TSA, a notamment estimé que chez environ 82 % d'entre eux le TSA était accompagné d'un autre TND et notamment de la DI (39). Des troubles neurologiques, comme l'épilepsie, sont également retrouvés dans 5 à 40 % des cas selon les études (40). La prévalence de l'épilepsie dans le TSA étant plus élevée chez les personnes autistes présentant une DI ou souffrant d'autres troubles neurologiques (41).

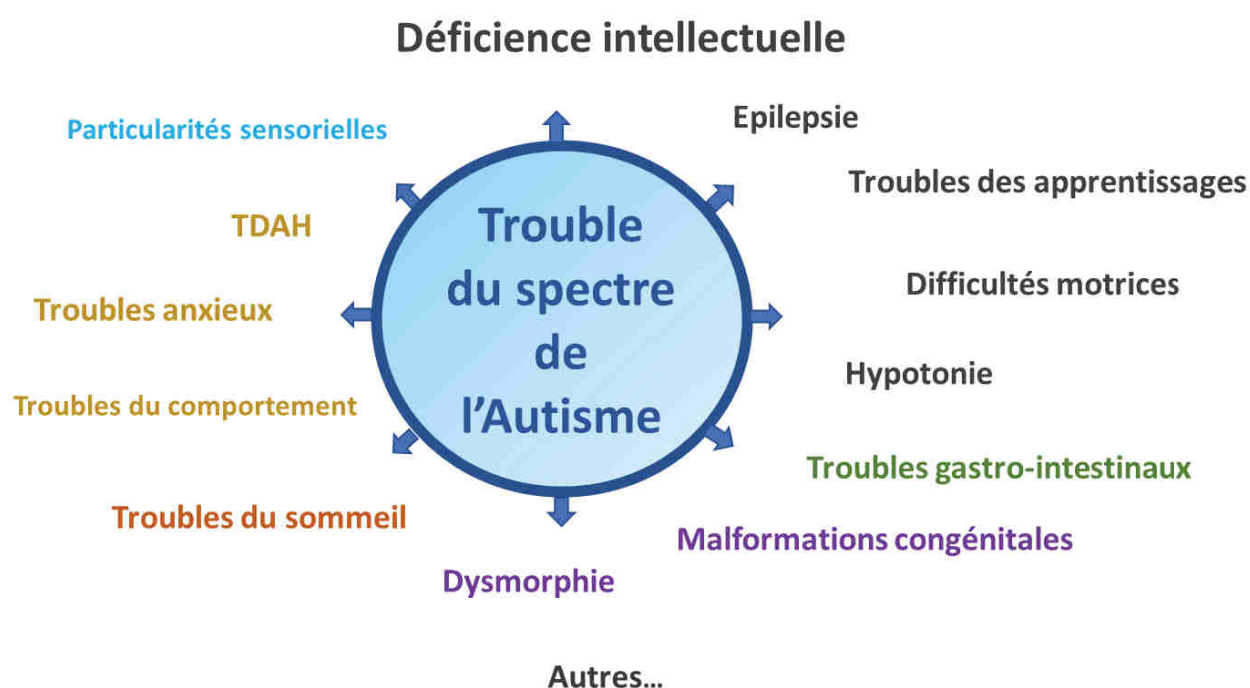


Figure 2 – Comorbidités associées au TSA.

### 4.4. TSA et DI, un chevauchement clinique

La DI est un TND fréquent bien défini. En effet, trois organisations internationales proposent chacune une définition de la DI : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans la CIM-10 (Classification internationale des maladies – 10<sup>ème</sup> révision) (42), l'American Association on

Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD) dans la 11<sup>ème</sup> édition de son manuel de définitions (43), et l'American Psychiatric Association (APA) dans le DSM-5 (2013) (1). Les définitions proposées par ces organismes ont pour critères communs : la présence d'un déficit dans les fonctions intellectuelles (capacité sensiblement réduite de comprendre une information nouvelle ou complexe, d'apprendre et d'appliquer de nouvelles compétences) associé à des limitations du fonctionnement adaptatif, débutant au cours de la période développementale avant l'âge de 18 ans. Le fonctionnement intellectuel est évalué par la mesure du quotient intellectuel (QI), à l'aide d'outils psychométriques standardisés comme les échelles de Wechsler. La DI étant définie par un QI inférieur à 70. Les comportements adaptatifs sont quant à eux évalués à l'aide d'outils comme les échelles de la Vineland II (44). Le degré de sévérité de la DI a longtemps été déterminé uniquement selon le score du QI : la DI légère correspond à un QI entre 50 et 69, la DI modérée correspond à un QI entre 35 et 49, la DI sévère correspond à un QI entre 20 et 34 et la DI profonde correspond à un QI inférieur à 20. L'AAIDD en 2010 puis le DSM-5 en 2013 ont complété cette classification. L'AAIDD propose ainsi une classification par niveau de soutien et le DSM-5 un classement en quatre niveaux axés sur le niveau de fonctionnement adaptatif. En France, on estime que la prévalence de la DI se situe autour de 1 à 2 % de la population générale (et 0.3 à 0.4 % pour la DI sévère). Ces données sont proches des taux retrouvés dans les autres pays du monde (45–47) avec une prévalence plus élevée chez les garçons que chez les filles (sex-ratio de l'ordre de 1,2 - 1,9) (45,48).

Le TSA est fréquemment associé à la DI, mais il est par ailleurs difficile de connaître précisément le taux d'association. En fonction des pays, le taux varie entre 30 et 50 % (49,50) et dépend des cohortes étudiées. En effet, la présence d'une DI complexifie le tableau clinique et la distinction entre les deux entités n'est pas toujours aisée surtout lorsque le degré de DI

est important puisqu'une DI modérée et surtout sévère peut « mimer » les symptômes autistiques, du fait de l'immaturation neurodéveloppementale (51,52). C'est pourquoi, le DSM-5 recommande notamment de distinguer, *a minima*, deux types de TSA : avec ou sans DI.

Cependant, la plupart des outils diagnostic pour l'évaluation du TSA, comme l'ADI-R, présente une validité modérée pour les âges mentaux entre 18 et 24 mois où il existe une plus grande probabilité de sur-diagnostic de TSA (12). Une étude de 2015 a par exemple montré que de plus en plus d'individus qui auraient auparavant reçu un diagnostic de DI reçoivent à la place un diagnostic de TSA, se traduisant au niveau épidémiologique par une augmentation de la prévalence du TSA corrélé à une diminution de la prévalence de la DI (53) (Figure 3).

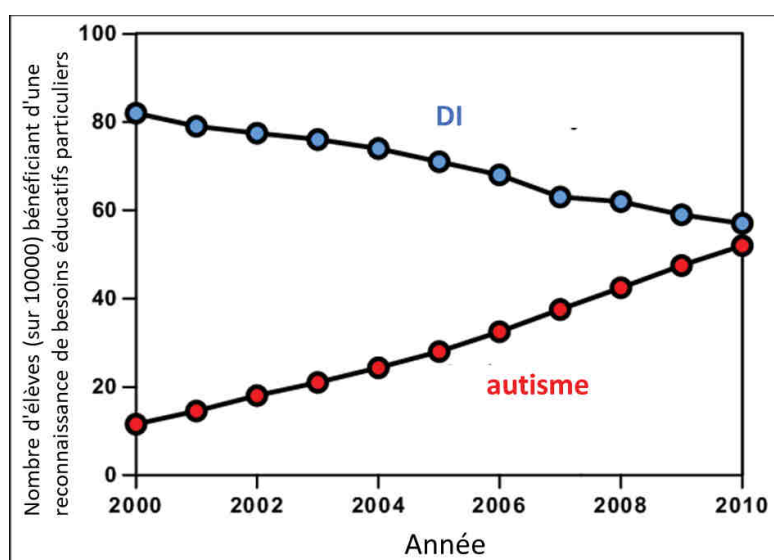


Figure 3 – Nombre d'élèves (sur 10 000) bénéficiant d'une reconnaissance de besoins éducatifs particuliers aux États-Unis, en fonction de leur diagnostic : TSA ou DI (adapté de Polyak *et al.* 2015 (53)).

## 5. Concept de TSA syndromique et non syndromique

Comme nous venons de le voir, le phénotype clinique des patients avec TSA est extrêmement variable. C'est pourquoi, deux grands types TSA sont décrits dans la littérature. Un TSA dit « syndromique » ou complexe, c'est-à-dire associé à d'autres signes cliniques comme une

dysmorphie, des malformations ou une DI sévère, et un TSA dit non-syndromique, c'est-à-dire un TSA avec une efficacité intellectuelle normale ou une DI légère à modérée sans autres anomalies exceptée une épilepsie (54,55).

Cette distinction est importante dans la prise en charge des patients, mais également lors de la réalisation d'études génétiques. Cependant, elle repose sur un examen clinique et paraclinique complet à la recherche de malformations, d'une dysmorphie faciale même discrète, ainsi que sur l'expertise du praticien. Il existe par ailleurs des syndromes génétiques, peu voire non malformatifs, ou bien dans lesquels des malformations et des signes cliniques secondaires peuvent apparaître avec le temps. Un diagnostic de TSA isolé peut donc être posé très tôt dans l'enfance avant l'apparition d'autres signes faisant suspecter un TSA dit syndromique. Si cette distinction de « type » de TSA syndromique ou non est tout à fait adaptée, il convient également de différencier le TSA avec DI et le TSA sans DI, puisque les étiologies génétiques sous-jacentes sont différentes.

## **6. Étiologies du TSA**

Les origines du TSA peuvent être multiples, incluant des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques.

### **6.1. Facteurs environnementaux**

De nombreuses études épidémiologiques ont identifié divers facteurs de risque qui seuls ne sont pas suffisants pour que l'autisme se développe, mais couplés à un environnement génétique particulier peuvent entraîner l'apparition d'une symptomatologie autistique ou augmenter le risque d'apparition d'un TSA (56). Il s'agit notamment de facteurs prénataux et périnataux, comme une pathologie placentaire, la présence de complications à la naissance,

la prise de médicaments ou de drogues pendant la grossesse (l'acide Valproïque, alcool) (57,58), ou de facteurs de risques pouvant intervenir pendant le développement précoce de l'enfant comme l'exposition à des métaux lourds (59). Un âge maternel et paternel avancés ont également été associés, indépendamment, à un risque plus élevé de TSA (15).

## **6.2. Facteurs génétiques**

Il est maintenant bien connu depuis plusieurs décennies que les facteurs génétiques jouent également un rôle prépondérant dans la survenue du TSA, et deux types d'études ont notamment permis de démontrer cette composante génétique : les études de jumeaux et les études familiales.

### **6.2.1. Héritabilité du TSA : études de jumeaux et études familiales**

Ce sont les études de jumeaux qui ont initialement permis de décrire l'existence de facteurs génétiques dans l'autisme et d'estimer leur contribution et celle des facteurs non-génétiques (environnementaux...). De telles études sont, en effet, puissantes pour estimer la part des facteurs génétiques dans la variabilité phénotypique (héritabilité). Elles consistent à comparer le phénotype entre des jumeaux monozygotes (qui partagent en théorie 100 % de leur génome) et dizygotes (qui partagent en théorie 50 % de leur génome), et dont l'environnement prénatal et post-natal est censé être identique.

La première étude de jumeaux monozygotes et dizygotes présentant un TSA date de 1977 (60) et depuis les années 1990, de nombreuses autres études ont été réalisées, retrouvant à chaque fois une forte héritabilité du TSA (61,62). Une méta-analyse de ces différentes études retrouve une grande héritabilité du TSA entre 64 et 91 % (63). Au total, les taux de concordance entre jumeaux monozygotes sont toujours largement supérieurs à ceux observés

chez les dizygotes ce qui est en faveur de l'existence d'une composante génétique forte dans l'étiologie du TSA.

En parallèle de ces études de jumeaux, des études familiales ont également été réalisées. Elles consistaient à comparer la fréquence du TSA chez les apparentés de premier degré d'un individu atteint par rapport à celle de la population générale, ce qui permettait ainsi d'évaluer le risque pour un individu d'être atteint de TSA si une autre personne de sa famille en était atteinte. Récemment, l'étude de Sandin *et al.*, qui a été réalisée sur plus de 2 millions d'enfants (dont 14 500 avec un diagnostic de TSA), a montré que le risque pour un enfant d'être atteint de TSA est augmenté de 10 s'il a déjà un frère ou une sœur autiste (64).

En résumé, si les études de jumeaux et les études familiales ont fourni des données cruciales sur la composante génétique et l'héritabilité dans le TSA, elles ne donnent cependant aucune information sur les gènes impliqués. Ce n'est que depuis ces 20 dernières années et l'avènement des nouvelles techniques en génétique, que les facteurs génétiques impliqués dans le TSA ont pu être mis en évidence.

### **6.2.2. Les variants communs à effet faible dans le TSA**

Dans un premier temps, les études génétiques dans l'autisme se sont concentrées sur l'étude des facteurs de prédisposition « communs » à effet faible. Les analyses pour rechercher ces variants sont les études de liaison et les études d'association.

#### **6.2.2.1. Les études de liaison**

Les études de liaison ont pour but de mettre en évidence des régions chromosomiques (loci) pouvant être liées à un phénotype particulier. Elles reposent sur la recherche de la co-ségrégation d'un marqueur génétique (qui peut être un single nucleotide polymorphism (SNP)

ou un microsatellite) avec une pathologie au sein de familles où plusieurs individus sont atteints. Si l'un des allèles du marqueur se transmet avec la pathologie à une fréquence qui n'est pas due au hasard, on en déduit qu'un gène impliqué dans la pathologie est probablement situé à proximité du marqueur ayant co-ségrégé.

Ces études sont basées sur le calcul d'un logarithme des probabilités, le LOD score, permettant de tester l'hypothèse de liaison génétique entre deux loci en se basant sur l'observation de la transmission des allèles à la descendance. Dans le cadre de l'autisme, les études de liaison utilisées sont principalement les études dites non-paramétriques, et notamment celles des paires de germains car elles ne nécessitent pas de connaître le mode de transmission de la pathologie. La première étude de ce type, utilisée dans le cadre du TSA, a été réalisée en 1998 sur une centaine de familles avec au moins deux enfants ayant un TSA et a permis de mettre en évidence l'existence de six régions chromosomiques liées à l'autisme (locus de susceptibilité) (65). S'en est suivi d'autres études de liaison ayant mis en évidence des régions chromosomiques associées à l'autisme, mais les résultats de ces études n'ont pas pu être répliqués par la suite.

#### **6.2.2.2. Les études d'association**

Le principe des études d'association est de comparer les fréquences alléliques de marqueurs polymorphes dans une population d'individus atteints d'une pathologie par rapport à une population d'individus témoins. Un biais de fréquence entre les deux populations peut être le reflet de l'effet d'un facteur de prédisposition situé à proximité du marqueur en déséquilibre de liaison avec lui. Quand ces études sont effectuées à l'aide de polymorphismes répartis sur l'ensemble du génome, on parle de Genome Wide Association Studies (GWAS). De nombreuses études de ce type ont ainsi été réalisées dans l'autisme. Ainsi, deux loci au niveau

du chromosome 5 à proximité des gènes *CDH9* et *CDH10* (66) et du gène *SEMA5A* (67) ont par exemple été mis en évidence.

Cependant, malgré de nombreuses études, et l'utilisation de très nombreux marqueurs, les résultats de ces analyses ont été peu concluants et difficiles à répliquer. Finalement, et jusqu'à récemment, aucune région n'avait pu être associée de façon significative au risque de TSA (68,69), l'absence de résultats concluants étant notamment dû à des tailles d'échantillons trop petites pour avoir une puissance statistique robuste mais aussi à l'hétérogénéité clinique du TSA (TSA avec ou sans DI) (70). Cependant, une étude GWAS de 2019, réalisée sur un échantillon conséquent de 18 381 individus avec TSA et 27 969 individus contrôle (étude ayant la plus grande population), a permis d'identifier 5 loci significativement associés au TSA, et de montrer une différence d'architecture polygénique entre les sous-types cliniques de TSA (avec ou sans DI). En effet, les auteurs ont montré que l'héritabilité des SNPs était 3 fois plus grande dans les TSA sans DI par rapport au TSA avec DI (71). Il s'agit également de la première étude de ce genre à décrire le mécanisme de ces variants communs en montrant notamment que ces variants étaient enrichis dans les éléments régulateur des gènes, jouant un rôle dans le développement cérébral (71).

Dans le but de prendre en compte la contribution de ces variants communs à effets faible, des scores de risque polygénique (Polygenic Risk score ou PRS), mesure agrégée des effets cumulatifs des variants identifiées comme associés à une pathologie dans les études de GWAS, ont été développés pour plusieurs troubles psychiatriques, dont les TSA (72,73).

### **6.2.3. Les variants rares à effet fort dans le TSA**

Comme nous venons de le voir, bien qu'ils jouent un rôle dans la contribution génétique de l'autisme, la mise en évidence de variants communs à effet faible reste difficile et ne permet



pas d'expliquer l'ensemble de l'architecture génétique du TSA et notamment les formes syndromiques qui représentent environ 10 % de l'ensemble des TSA (74). C'est pourquoi, en parallèle de la recherche de variants communs, des études se sont concentrées sur la recherche de variants rares à effet fort en se basant sur l'existence de nombreux syndromes génétiques pouvant avoir comme manifestation clinique la présence d'un TSA (Figure 4). Ces variants rares peuvent être des remaniements chromosomiques, des variants ponctuels ou des insertions/délétions, et peuvent être hérités ou bien *de novo*.

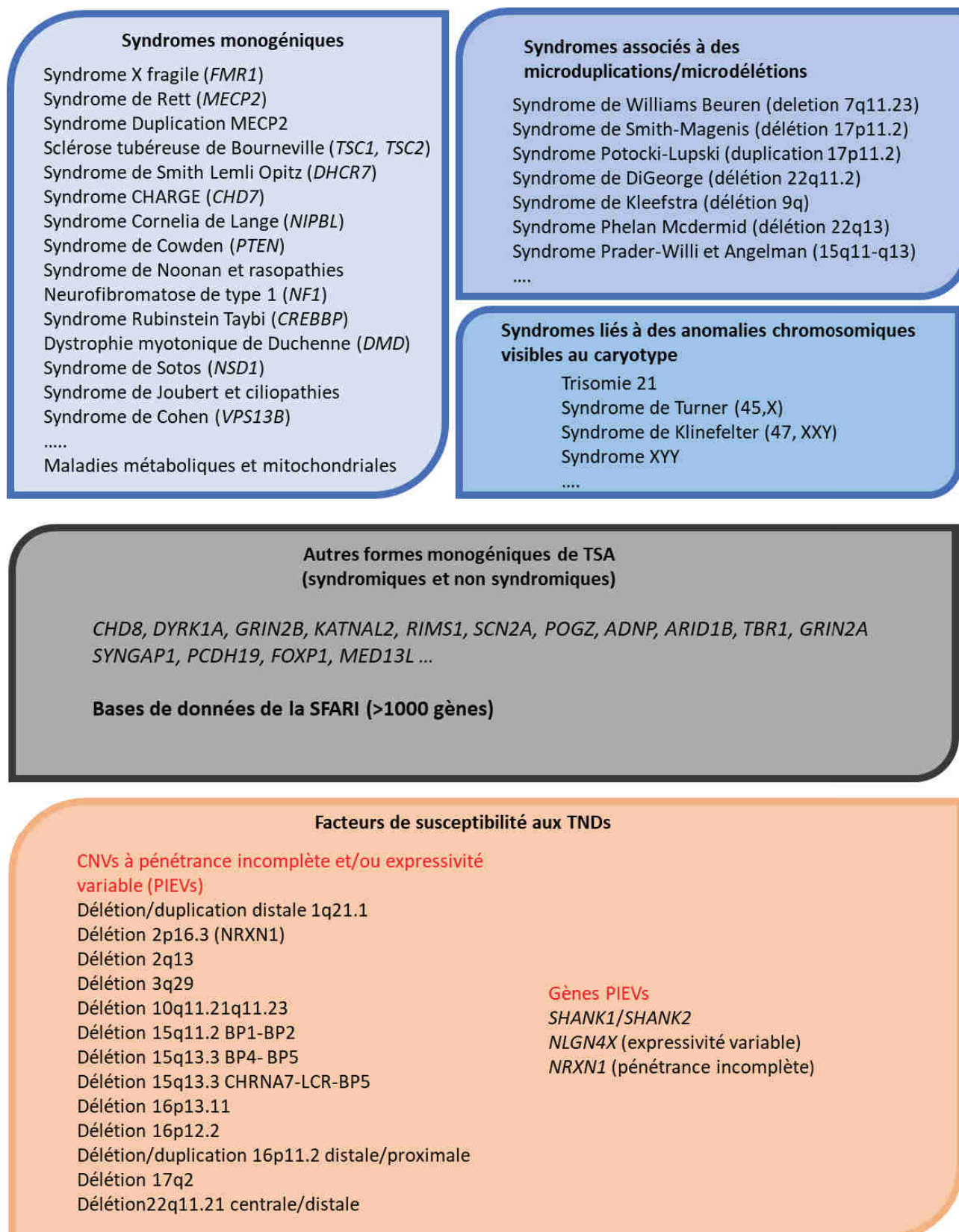


Figure 4 – Étiologies génétiques connues dans le TSA.

### **6.2.3.1. Le TSA, une manifestation clinique d'un syndrome génétique**

Dans certains syndromes génétiques, le TSA peut être une des manifestations cliniques retrouvée chez les patients. Cependant, les causes génétiques responsables de ces syndromes ne sont pas spécifiques au TSA puisque dans un même syndrome, on retrouve des patients présentant avec un TSA et d'autre non. De plus, la prévalence du TSA dans les différents syndromes est variable.

#### **a. Syndromes liés à des anomalies chromosomiques visibles au caryotype**

De nombreuses anomalies chromosomiques visibles au caryotype peuvent être responsables de syndromes associant un TSA . Il s'agit de remaniement chromosomique à type de grandes délétions/duplications >5Mb, de translocations ou d'aneuploïdies comme la trisomie 21 (5 à 10 % de TSA) (75) ou le syndrome de Klinefelter (47, XXY) (76).

#### **b. Syndromes de microdélétions et microduplications**

D'autres anomalies chromosomiques, à type de microduplications/microdélétions, sont également responsables de formes syndromiques de TSA. Ces remaniements chromosomiques comprenant la plupart du temps de nombreux gènes, il est parfois difficile d'impliquer un seul gène comme étant responsable du phénotype du patient et il est possible que, pour un bon nombre de ces syndromes, le phénotype soit causé par l'effet additif et synergique de plusieurs gènes. Parmi ces syndromes, on peut citer : le syndrome de Phelan-McDermid lié à des délétions en 22q13.33 et notamment du gène *SHANK3* (52 à 75 % de TSA) (77,78), le syndrome de Potocki-Lupski lié à une duplication 17q11.2 (64 % de TSA) (79), le syndrome d'Angelman qui est une pathologie de l'empreinte liée à des délétions en 15q11-q13 (61 % de TSA) (80), le syndrome de DiGeorge lié à des délétions 22q11.2 (14 à 50 % de TSA) (81), ou encore le syndrome de Smith-Magenis (90 % de TSA) (82).

### c. Syndromes monogéniques

Le TSA peut également être une manifestation clinique fréquente dans le cadre de syndromes monogéniques, de transmission dominante, récessive ou lié à l'X. Parmi ces syndromes, on peut citer :

- Le syndrome de l'X-Fragile, causé par une expansion de triplets CGG dans la région 5'UTR du gène *FMR1*, est la cause la plus fréquente de DI héritée. C'est également l'anomalie génétique la plus souvent mise en évidence chez des individus présentant un TSA, elle permet d'expliquer notamment 2 à 5 % des cas de TSA (83). Le TSA est par ailleurs une manifestation clinique fréquente du syndrome puisque retrouvé chez environ 60 % des patients (84,85).
- Le syndrome de Rett, causé par des mutations dans les gènes *MECP2* et *CDKL5*, est une cause fréquente de TSA chez les filles atteintes puisque retrouvé chez environ 61 % d'entre-elles (86). Il permet d'expliquer environ 1 % des TSA (87).
- La sclérose tubéreuse de Bourneville, causée par des mutations dans les gènes *TSC1* et *TSC2*. Un TSA est retrouvé chez 40 % des patients environ et ce syndrome permet d'expliquer environ 1 % des TSA (88).
- Le syndrome de Cowden, lié à des mutations dans le gène *PTEN*, est responsable d'une macrocéphalie associant un TSA dans 22 % des cas (89). Par ailleurs, des études suggèrent que jusqu'à 20 % des personnes atteintes de TSA avec macrocéphalie pourraient présenter une mutation pathogène dans *PTEN* (90).

De nombreux autres syndromes génétiques causés par des mutations monogéniques ou des microdélétions/microduplications peuvent être responsable de TSA syndromiques (19,87). On

peut notamment citer les syndromes métaboliques comme la phénylcétonurie, le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, ou bien les dystrophies musculaires comme la myopathie de Duchenne et de Becker.

### **6.2.3.2. Identification de variants rares dans d'autres formes de TSA**

#### **a. Les variants de séquence**

Si les syndromes génétiques ayant pour manifestation clinique un TSA constituent une approche pour comprendre l'architecture génétique de l'autisme, l'approche par séquençage de gènes candidats a également largement été utilisée et a permis d'identifier plusieurs gènes, dont des gènes impliqués dans la synapse, pouvant être associé au TSA comme les gènes *NLGN3*, *NLGN4X* et *SHANK3*.

En 2003, le séquençage des gènes des neuroligines *NLGN3* et *NLGN4X* dans une cohorte de patients TSA a permis de mettre en évidence des mutations pathogènes dans deux familles, à chaque fois chez deux frères présentant un TSA. De manière intéressante, dans la fratrie porteuse de la mutation dans le *NLGN3*, un des frères présentait un syndrome d'Asperger alors que le second présentait un autisme avec une DI sévère (91). L'année suivante, Laumonnier *et al.*, ont rapporté une nouvelle mutation pathogène dans le gène de la *NLGN4X* chez 13 individus d'une même famille présentant un phénotype variable (TSA isolé, TSA avec DI et DI isolée sans TSA) (92). Quelques années plus tard, des mutations dans le gène *SHANK3* ont été mises en évidence chez des patients présentant un TSA. Ce gène code une protéine synaptique qui interagit avec les neuroligines (93).

L'avènement du séquençage haut-débit (séquençage d'exome et de génome) depuis ces dernières années a révolutionné l'identification de nouveaux gènes candidats impliqués dans

le TSA et a permis la mise en évidence de nombreux variants pathogènes, notamment *de novo*, chez des patients avec un TSA (Figure 5). De nombreuses études ont montré que des variants de séquence (SNV, single nucleotide variation) rares pouvaient être identifiés chez des individus avec un TSA (94–96). Ces études se sont principalement focalisées sur les variants *de novo*, et en particulier sur les variants clairement pathogènes type perte de fonction.

Ainsi, la première étude d'exome réalisée en 2011 sur 20 patients atteints de TSA et leurs parents (étude en Trio), a permis de mettre en évidence 4 variants pathogènes *de novo* dans les gènes *FOXP1*, *GRIN2B*, *SCN1A* et *LAMC3* (97). Par la suite, de multiples études de séquençage d'exome dans de grandes cohortes de patients avec un TSA ont été réalisées et ont permis d'identifier de nombreuses variations de *de novo* clairement délétères dans de nouveaux gènes et dans des gènes déjà connus dans les troubles neurodéveloppementaux (plus de 15 études entre 2011 et 2015, sur plus de 4 000 familles) (94–109). La combinaison des résultats des différentes analyses d'exomes, a donc permis de déterminer des gènes impliqués de façon récurrente dans le TSA. Il s'agit notamment des gènes *DYRK1A*, *POGZ*, *CHD8*, *NTNG1*, *GRIN2B*, *KATNAL2* et *SCN2A* (95). Plus récemment, de nouveaux gènes candidats dans le TSA ont été mis en évidence grâce à des analyses par génome, comme *MED13* et *PHF3* (110,111).

Par ailleurs, les variants pathogènes *de novo* identifiés chez les individus avec un TSA ne sont pas distribués de manière égale en fonction du type de TSA. En effet, ce type de variant est plus fréquemment retrouvé dans les TSA associés à d'autres comorbidités comme la DI et l'épilepsie et moins fréquemment retrouvés chez les individus autistes sans DI ou avec un syndrome d'Asperger (94,107).

Si le caractère *de novo* d'un variant est un argument fort dans l'interprétation de sa pathogénicité, raison pour laquelle les premières analyses de séquençage haut-débit se sont focalisées sur ce type de variant, la recherche de variants rares hérités dans le TSA fait également l'objet de recherches (105). Plusieurs études ont identifié des variants récessifs dans des gènes candidats responsables de TSA. Une étude par séquençage d'exome sur 16 individus autistes, issus de familles non-consanguines (mais dont les parents ont un ancêtre commun lointain) a permis de mettre en évidence, dans quatre familles, des variants homozygotes potentiellement pathogènes dans les gènes *BE3B*, *CLTCL1*, *NCKAP5L* et *ZNF18* (98). Lim *et al.*, suggèrent même que les formes monogéniques de TSA de transmission autosomique récessive représenteraient environ 3 % des cas de TSA (102). Par ailleurs, il existe des gènes impliqués dans le TSA situés sur le chromosome X et des mutations dans ces gènes peuvent être transmises par une mère à son fils (exemple : *NLGN4X*). Enfin, il existe des variants rares qui peuvent être transmis par des parents sur un mode de transmission dominant. Il s'agit la plupart de temps de variants à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable pouvant être transmis par un parent, *à priori* sain ou paucisymptomatique, mais responsable d'un phénotype neurodéveloppemental chez l'enfant (exemple : *NRNX1*) (112).

Ces nouvelles techniques de séquençage ont ainsi confirmé que de nombreux gènes sont impliqués dans le TSA (Figure 6). La contribution des variants *de novo* dans le TSA étant estimé entre 15 à 25 % (113).

La découverte de ces gènes constitue par ailleurs un élément important dans la connaissance des voies biologiques impliquées dans l'autisme. Bien que les gènes identifiés présentent des fonctions très hétérogènes, nombre d'entre-eux est impliqué dans la synapse, la transcription et le remodelage de la chromatine (95,107).

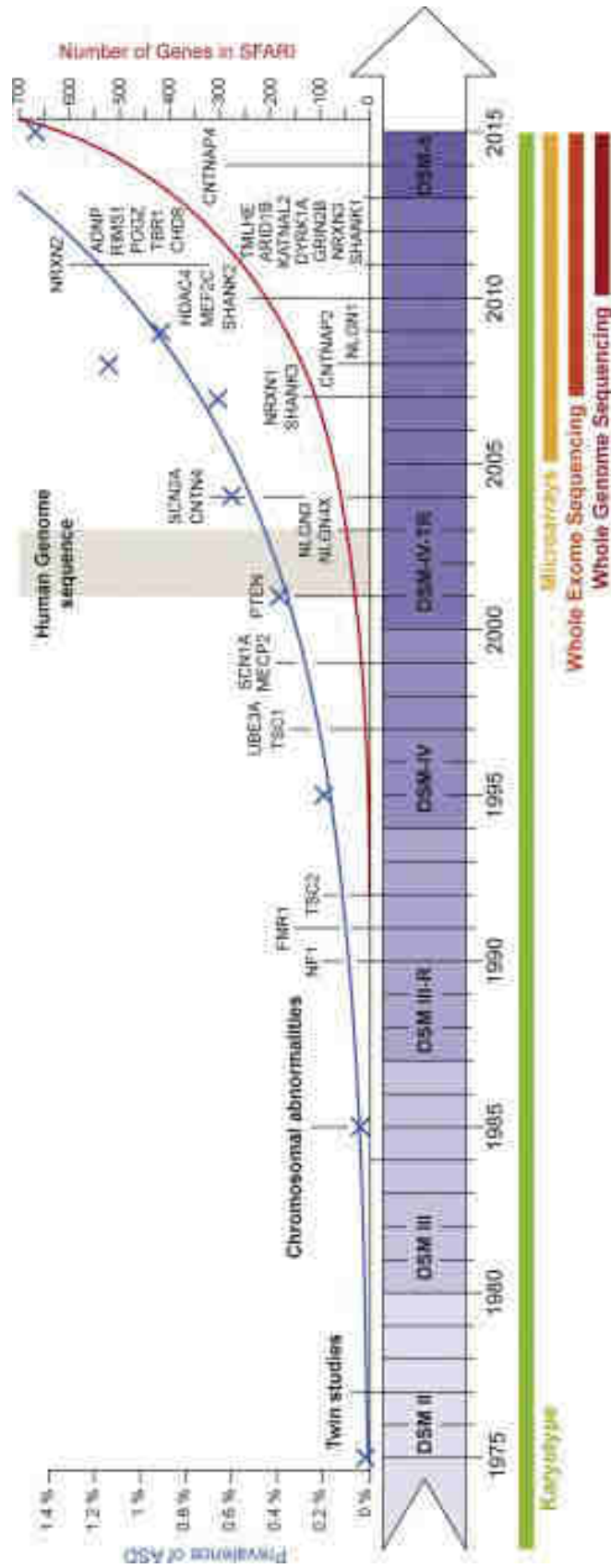


Figure 5 – L'évolution de la génétique du TSA entre 1975 et 2015 (adapté de Huguet *et al.* 2016 (114)).



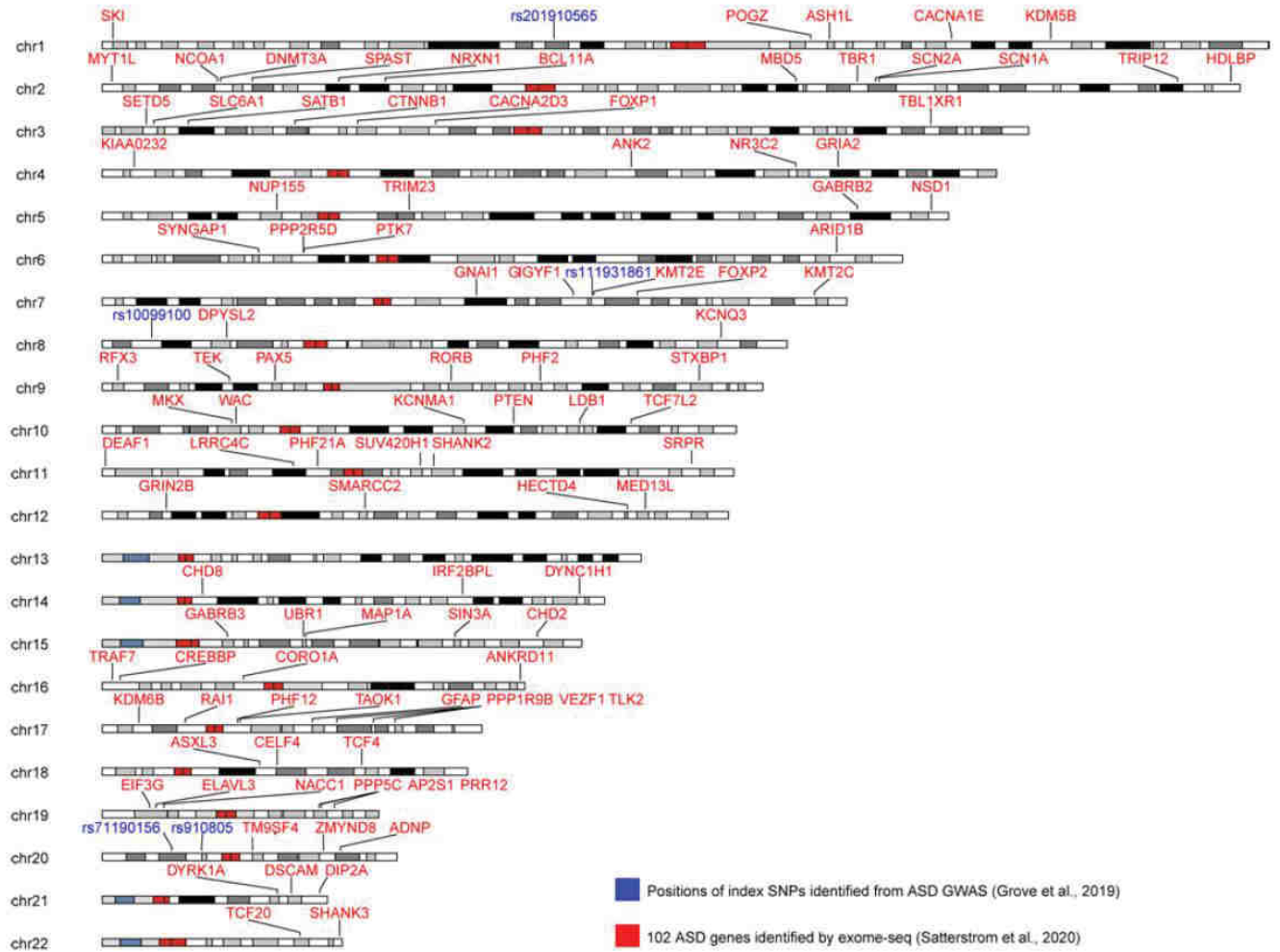


Figure 6 – Caryogramme représentant montrant les 102 gènes impliqués dans le TSA selon Satterstrom *et al.*(115) (adapté de Havdahl *et al.* 2021 (116)).

### b. Les variations du nombre de copie

Avant l'avènement des puces à ADN, de nombreuses délétions et duplications étaient mises en évidence grâce au caryotype et à la technique FISH (Fluorescent *in situ* hybridization). Cependant, bien qu'il permette une étude pangénomique, la résolution du caryotype reste faible (>5Mb). De la même manière, bien que la technique FISH soit plus résolutive (environ 250kb), elle permet seulement l'étude de régions ciblées. Il aura fallu attendre le milieu des années 2000, pour que les anomalies déséquilibrées du génome, appelées variations du nombre de copies (copy number variations, CNVs) puissent être analysées de manière

pangénomique à une résolution 100x supérieure à celle du caryotype, grâce aux analyses par puces à ADN (ACPA). Ces CNVs sont des réarrangements chromosomiques de plus de 1kb à type de duplications (gains) et de délétions (pertes), pouvant être hérités ou *de novo*. Leur mise en évidence par les nouvelles techniques de cytogénétique a permis d'identifier de nouveaux gènes et loci impliqués dans le TSA.

Ainsi, une des premières études ayant recherché l'implication des CNVs dans l'autisme a été réalisée en 2007 en utilisant la technique de CGH array (*Comparative Genomic Hybridization* array). Cette étude, effectuée sur 264 familles dont 118 familles avec un enfant autiste, 47 familles avec plusieurs enfants autistes et 99 familles contrôle, a permis de mettre en évidence des CNVs rares, *de novo*, chez des patients présentant un TSA non syndromique (c'est-à-dire sans DI sévère ni anomalies congénitales associées) (117). D'autres études utilisant des ACPA ont ensuite confirmé l'implication de ces CNVs rares dans le TSA, avec la mise en évidence d'un enrichissement en CNVs *de novo* chez les patients autistes par rapport aux témoins (118–120), la proportion de CNVs *de novo* étant augmentée chez les patients présentant un TSA syndromique (121). La plupart des CNVs sont propres à chaque individu, mais certains sont retrouvés de manière récurrente chez les patients, c'est le cas des CNVs de la régions 7q11, 15q11.2-13.3 et 16p11.2 (120). Par ailleurs, les CNVs impliqués dans le TSA sont répartis sur l'ensemble des chromosomes, ils sont de tailles variables et peuvent inclure un nombre variable de gènes (120) (Figure 7).

En outre, certains CNVs contribuant à l'étiologie du TSA peuvent être hérités. Il s'agit, tout d'abord, des CNVs responsables de formes récessive de TSA. Une étude de l'Autism Genome Project a notamment montré qu'il existe un excès de régions d'homozygotie chez les patients TSA par rapport aux témoins, en particulier dans les régions avec des gènes candidats au TSA

(122). Ces résultats ayant été répliqués dans une étude un an plus tard, et confirmant la contribution des loci autosomiques récessifs dans les TSA avec DI (123).

Par ailleurs, outre l'implication d'une transmission autosomique récessive de ces CNVs, il existe des CNVs rares, pouvant être transmis selon un mode autosomique dominant. Il s'agit, pour la majorité, de CNVs de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux, à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable (PIEVs).

### **c. Cas particuliers : les variations rares à pénétrance incomplète et expressivité variable (PIEV)**

Comme nous venons de l'évoquer, il existe des variants génétiques, et notamment des CNVs, décrits chez des patients présentant des TNDs variables, qui sont caractérisés par leur pénétrance incomplète et/ou leur expressivité variable. Les caractéristiques de ces CNVs, appelés PIEVs (pénétrance incomplète et/ou expressivité variable) sont qu'ils peuvent être responsables d'un phénotype neurodéveloppemental variable (responsable d'une DI, d'un TSA, d'un TDAH...) et être transmis par un parent asymptomatique. Si ces CNVs peuvent contribuer au phénotype du patient, il est difficile de déterminer leur implication dans l'ensemble du phénotype et il est probable que leur pathogénicité puisse être influencée par un deuxième événement (« double hit ») génétique, épigénétique ou environnemental.

Parmi ces PIEVs, on peut citer la délétion récurrente 16p11.2 proximale (BP4-BP5) qui est associée à un phénotype neurodéveloppemental variable et peut être responsable de DI, de TSA, de TDAH, mais également d'une obésité (124). Cette délétion est l'un des CNVs les plus fréquemment associé au TSA puisqu'elle est retrouvée chez 0.7 % des patients environ (124). D'autres délétions comme la délétion 2p16.3 (emportant le gène *NRX1*), ne sont pas

récurrentes, et sont décrites chez des patients pouvant présenter une DI, un TSA, mais également une épilepsie ou une schizophrénie (125).

Une liste de l'ensemble des PIEVs rapportés à ce jour a été émise par le réseau Achro-Puce (Annexe I) (mise à jour septembre 2020).

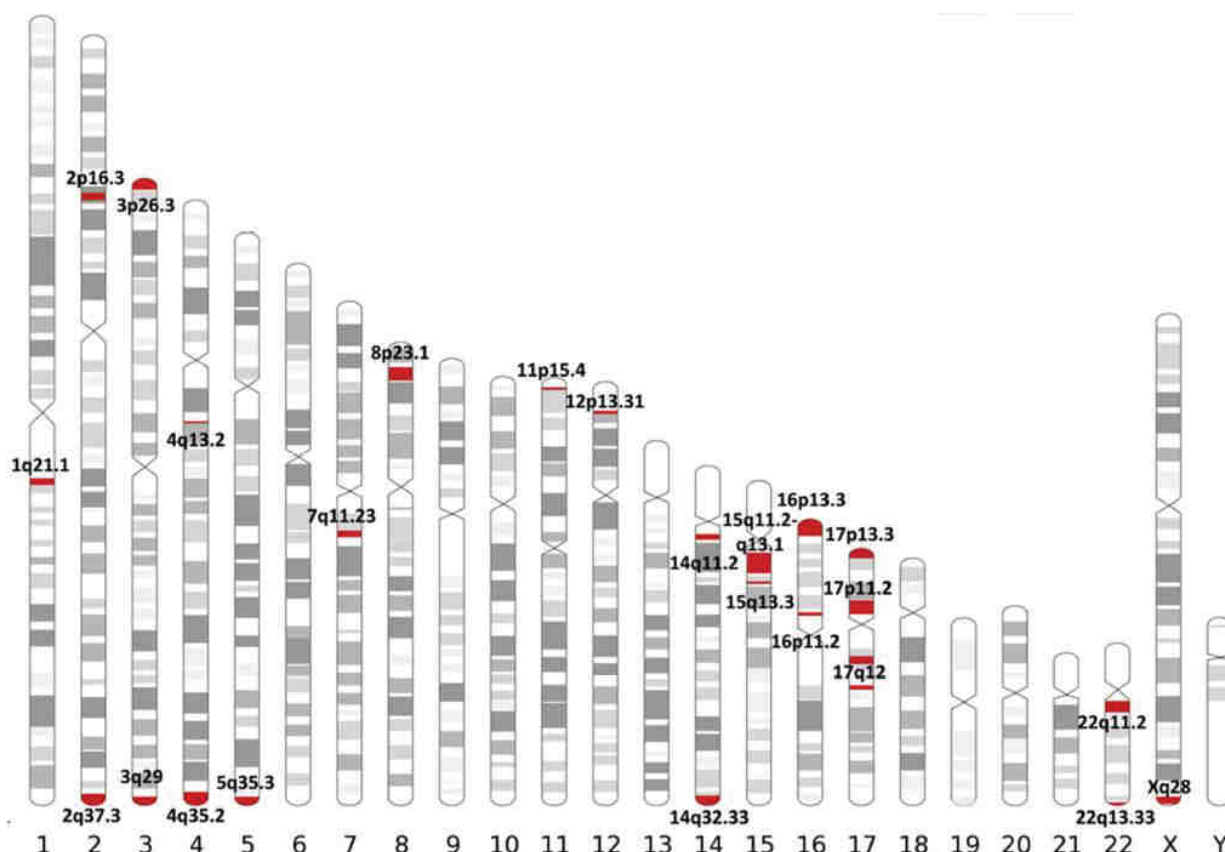


Figure 7 – Représentation des CNVs impliqués dans le TSA (adapté de Liu *et al.* 2014 (126)).

#### 6.2.4. Architecture génétique du TSA

Comme nous venons de le voir, l'architecture génétique du TSA est complexe et très diverse en termes de type de variations impliquées (SNV ou CNV), de mode de transmission (variation héritée ou *de novo*), de fréquence de variation (commune ou rare) et de pénétrance/expressivité du variant (faible, complète ou intermédiaire), mais dépend également du type « clinique » de TSA : syndromique et non-syndromique (Figure 8).

Au total, on peut donc distinguer deux principaux modèles génétiques du TSA (127) :

1. Un modèle de *gène majeur* dans lequel un seul variant rare (ou CNV) suffisamment délétère ou un nombre limité de variants ayant un effet modéré ou fort (oligogénisme) suffisent à « provoquer » le TSA.

Ce modèle est soutenu par plusieurs évidences :

- On retrouve un excès de variant *de novo* chez les individus avec un TSA (94).
- Il existe une transmission préférentielle de variants clairement délétères de la mère à un enfant autiste comparé à la fratrie asymptotique (109).
- De nombreux syndromes génétiques, causés par des variants rares et délétères, ont pour manifestation clinique un TSA (exemple : syndrome de l’X fragile).
- Des variants rares pathogènes ont été identifiés dans une partie des cohortes d’individus avec un TSA (95).

Mais il ne permet pas d’expliquer toute la génétique de l’autisme :

- Les variants pathogènes *de novo* ne sont retrouvés que chez moins de 10 % des individus avec un TSA (128).
- Si la majorité du risque de TSA devait être expliquée par les mutations *de novo*, on s’attendrait à ce que le risque de TSA dans la fratrie soit très faible, ce qui n’est pas le cas (64).
- Les variants *de novo* n’expliquent pas la majorité de l’héritabilité du TSA (129).

2. Un modèle *polygénique* dans lequel l'accumulation de variants hérités (communs), ayant un effet faible, contribuent au TSA quand ils sont combinés à des facteurs environnementaux par exemple.

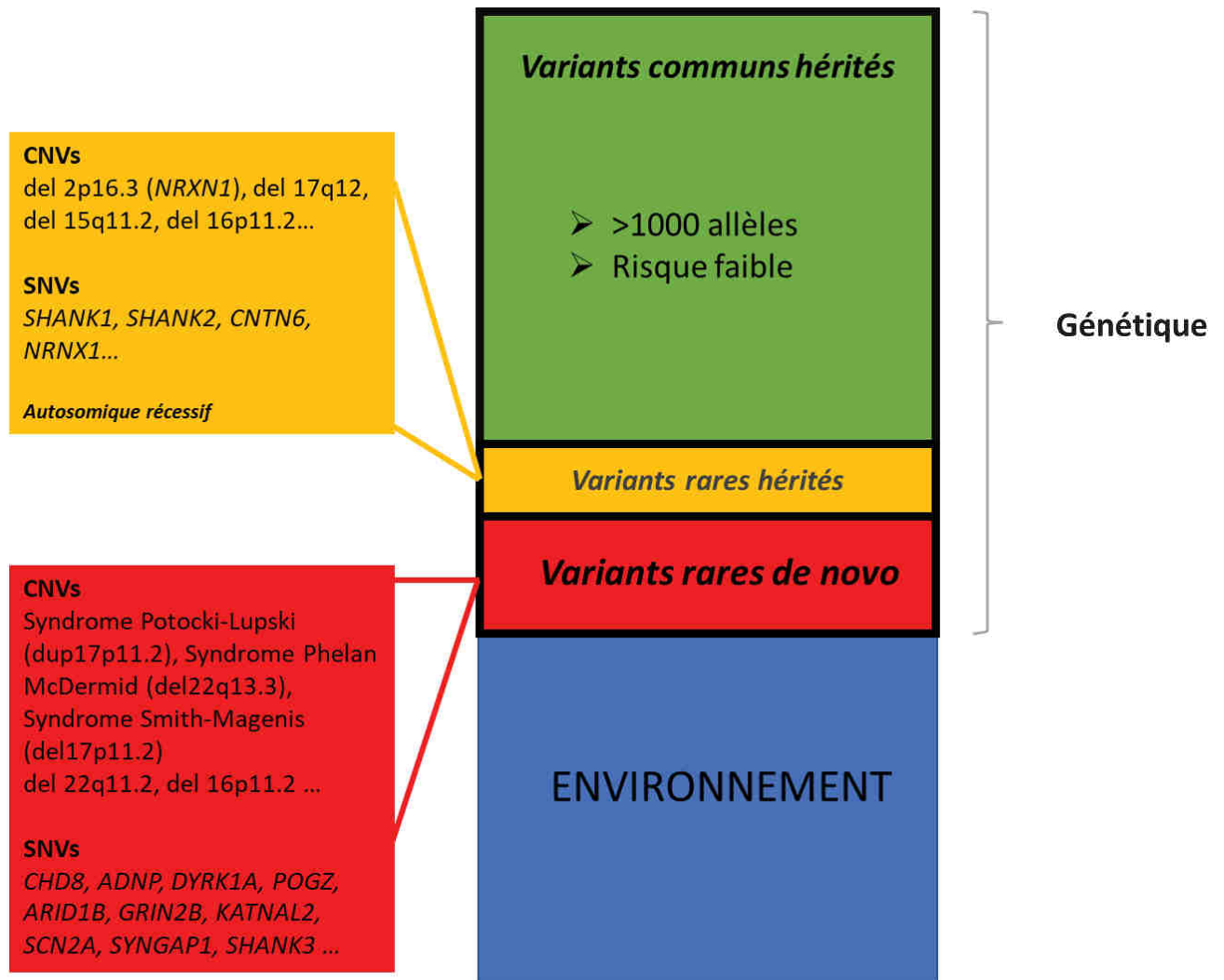
Ce modèle est également soutenu par plusieurs arguments :

- La récurrence élevée des cas de TSA dans une même famille suggérant une composante génétique héritée importante (64).
- Les apparentés au premier degré, d'individus autistes, montrent des différences dans leur comportement social et comportemental, par rapport aux parents qui n'ont pas d'enfant autiste (130).
- La plus grande part d'héritabilité du TSA provient de l'effet cumulatif de variants communs (129).

Cependant, comme nous l'avons déjà évoqué, ces variants communs sont difficiles à mettre en évidence, malgré les nombreuses études qui se sont employées à les rechercher.

Par ailleurs, l'architecture génétique du TSA reste plus complexe que cela et ces deux modèles peuvent coexister. En effet, il a été montré que des variants communs peuvent également contribuer à un risque plus élevé de TSA chez des individus porteurs de variants *de novo* clairement pathogènes (131). Ainsi, l'interaction entre les variants rares et les variants communs contribuent à la diversité phénotypique observée chez les individus porteurs de variants pathogènes (128).

À ce jour, plus de 150 syndromes génétiques et plus de 1 000 gènes ont été associés au TSA (19,132). En outre, aucun des gènes connus pour être impliqué dans le TSA n'est responsable de plus de 1 % des cas totaux de TSA (19).



**Figure 8 – Architecture génétique du TSA.**

Représentation schématique de la part des variants génétiques (communs et rares) et des facteurs environnementaux dans le TSA.

## 7. TSA et DI : un chevauchement génétique

Comme nous l'avons vu, il existe un chevauchement clinique important entre la DI et le TSA, et même si l'architecture génétique semble différente, avec plus de formes monogéniques/événements génétiques uniques dans la DI que dans le TSA, ils présentent tous les deux un certain degré de chevauchement génétique (133) (Figure 9). Par exemple, la trisomie 21, le syndrome de l'X fragile ou encore le syndrome de Rett, sont des causes fréquentes de DI, mais sont également des causes fréquentes de TSA.

Les études de CNVs ont montré que ceux identifiés chez les patients TSA le sont aussi chez les patients DI (119). De la même manière, les gènes impliqués dans le TSA peuvent être responsables de DI avec ou sans TSA. Un article récent est en faveur de cette hypothèse de la non-existence de gènes spécifiques de l'autisme (134) (Figure 10). En effet, aucun gène n'a été exclusivement rapporté chez des sujets TSA. Par exemple, l'étude récente de Coe *et al.*, n'a pas mis en évidence, parmi les 253 gènes étudiés, de gènes exclusivement impliqués dans le TSA (135). En effet, même si certains gènes semblent être plus représentés dans les cohortes de patients avec un TSA et sont donc considérés comme des « gènes de l'autisme », ils sont quand même rapportés dans des cohortes de patients présentant un autre TND et notamment la DI (115,134,136). C'est le cas par exemple du gène *SHANK3* qui est souvent considéré comme un gène de l'autisme, alors que la majorité des patients avec un variant pathogène dans ce gène ont également une DI (137). Ainsi, si certains gènes semblent être plus fréquemment responsable de TSA (*CHD8*, *GRIN2B*, *SHANK3*...) que d'autres, aucun gène n'est spécifique du TSA.



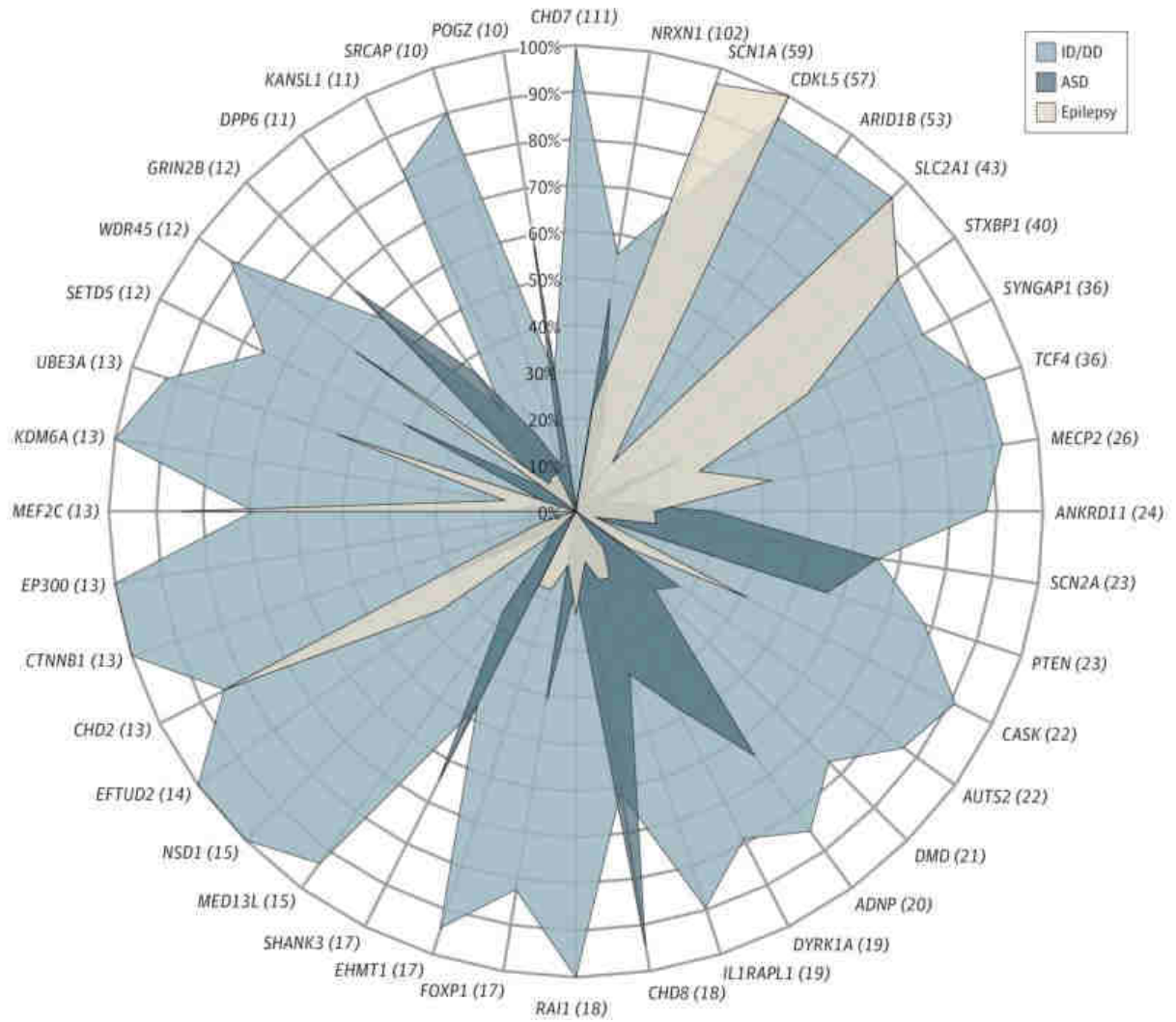
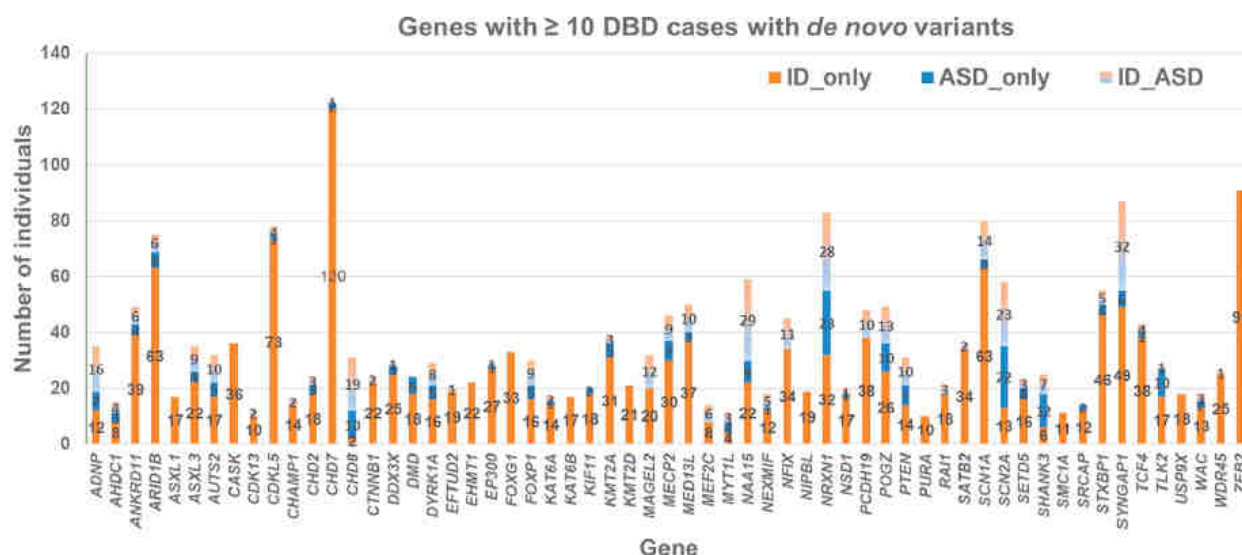


Figure 9 – Fréquence de la DI, du TSA et de l'épilepsie chez des individus présentant des variants perte de fonction dans des gènes candidats dans les TNDs (adapté de Gonzalez-Mantilla *et al.* 2016 (138)).



**Figure 10 – Gènes issus de la base de données Geisinger Developmental Brain Disorder (DBD), impliqués dans les TNDs rapportés chez plus de 10 patients présentant des variants perte de fonction (adapté de Myers *et al.* 2020 (134)). Parmi les 59 gènes rapportés, aucun n'est exclusivement responsable de TSA. ID\_only : nombre d'individus présentant une DI sans TSA ; ASD\_only : nombre d'individus présentant un TSA sans DI ; ID\_ASD : nombre d'individus présentant une DI et un TSA.**

## 8. Stratégie de diagnostic et rendements des analyses génétiques dans le TSA

Les avancées technologiques de ces dernières années ont considérablement fait évoluer les stratégies de diagnostic génétique dans le TSA, initialement mises en place en 2008 (139) et révisées en 2013 (140). Si le caryotype a été pendant des années l'examen génétique de première intention, notamment si le TSA était associé à la DI (141), depuis 2010 l'ACPA est devenu l'examen chromosomique à réaliser en première intention chez les individus présentant un TSA non expliqué (associé à la recherche de syndrome de l'X Fragile) (87,140,141) (le caryotype étant réservé à certains contextes, comme la suspicion d'un syndrome de Turner, de Klinefelter ou une Trisomie 21, ou bien en cas d'antécédents familiaux de réarrangements chromosomiques). Le rendement diagnostique de l'ACPA dans le TSA est variable en fonction des études, avec un taux de diagnostic de 5 à 10 % (119,140,142–144). Depuis quelques années, les nouvelles techniques de séquençage haut-débit (Next Generation Sequencing, NGS) (séquençage ciblé par panel de gènes et séquençage de l'exome) ont, quant

à elles, permis d'augmenter considérablement les taux de diagnostic dans le TSA, mais avec des rendements qui varient entre 3 et 26 % (142,145–148).

En l'état actuel des connaissances, une étiologie génétique est retrouvée chez 25 à 40 % des individus avec un TSA si l'on considère l'ensemble des analyses génétiques à notre disposition (caryotype, ACPA et NGS) (114,149). Mais ce taux de diagnostic dépend très largement du type de TSA, c'est-à-dire des manifestations cliniques associées (TSA isolé, TSA syndromiques, TSA avec DI...). Le rendement diagnostique étant supérieur dans les cohortes de patients présentant un TSA non isolé (143,150,151).

## 9. Problématique et objectifs

Cette thèse s'articule en deux parties.

La première partie de cette thèse s'intéresse aux analyses génétiques réalisées chez les patients présentant un TSA ou des traits autistiques.

L'objectif de cette première partie est de préciser la rentabilité des analyses génétiques par ACPA et séquençage haut-débit par panel de gènes réalisées chez des patients présentant un TSA ou des traits autistiques et de déterminer si la présence de manifestations cliniques associées au TSA influe sur le rendement diagnostique de ces analyses, pouvant faire discuter d'une stratégie de diagnostic.

Compte-tenu des données de la littérature, nous émettons l'hypothèse que le rendement diagnostique de l'ACPA et du séquençage haut-débit sera plus important chez les patients ayant un TSA ou des traits autistiques non isolés.

La deuxième partie de la thèse est rédigée sous forme d'article et traite du phénotype comportemental de deux syndromes génétiques responsables de troubles du neurodéveloppement : le syndrome DYRK1A et le syndrome de Wiedemann-Steiner.

Ces deux syndromes sont bien décrits sur le plan clinique. Cependant, aucune étude n'a défini spécifiquement leur phénotype comportemental à l'aide d'outils de diagnostic standardisés, or au même titre que le phénotype clinique, la connaissance des manifestations comportementales est importante pour une meilleure prise en charge des patients. Les données de la littérature rapportent cependant une prévalence élevée de TSA dans le syndrome DYRK1A.

L'objectif de cette partie est donc de caractériser de manière rigoureuse le phénotype comportemental de ces deux syndromes, en déterminant le fonctionnement adaptatif des patients, en recherchant la présence de TSA, en évaluant la symptomatologie autistique, mais également la symptomatologie de TDAH, de troubles anxieux, de troubles du comportement et la présence de troubles sensoriels chez les patients, et de comparer le phénotype des deux syndromes.

Compte tenu des données de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que la symptomatologie autistique sera significativement plus élevée chez les patients présentant un syndrome DYRK1A que chez les patients présentant un syndrome de Wiedemann-Steiner.

# PARTIE 1

## MATERIELS ET METHODES

### 1. Cohortes de patients étudiées et recueil des données

#### 1.1. Patients analysés par ACPA

Nous avons repris le résultat des ACPA réalisées et interprétées par le laboratoire de Cytogénétique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre janvier 2015 et août 2019. Sur les 3 690 individus ayant bénéficié d'une ACPA durant cette période, un tri a été réalisé afin de sélectionner uniquement les patients présentant, parmi leurs signes cliniques, des *traits autistiques* au sens large, c'est-à-dire des patients chez qui été indiqué, sur la fiche de renseignements cliniques de l'ACPA, un des mots-clés suivants : « TSA », « trouble du spectre de l'autisme », « trouble(s) du spectre autistique », « trouble(s) autistique(s) », « trait(s) autistique(s) », « autisme » ; soit un total de 323 patients.

Les données cliniques de chaque patient ont été recueillies de manière rétrospective, exclusivement à partir des fiches de renseignements cliniques de l'ACPA (Annexe II) remplies par chaque prescripteur (qui était soit un généticien clinicien, soit un pédiatre, soit un neuropédiatre) en amont de l'analyse. Chaque patient a bénéficié d'une consultation de génétique ou de neuropédiatrie au préalable de la prescription de l'ACPA.

Il est important de préciser que les patients n'ont pas forcément eu de diagnostic de TSA formel selon les critères du DSM-5 et avec des outils standardisés (ADOS, ADI-R), l'appréciation des traits autistiques ayant pu être fait lors de la consultation de génétique ou lors de l'examen clinique de neuropédiatrie. La proportion des patients ayant un diagnostic formel de TSA n'est donc pas connue.

L'ensemble des patients inclus dans ce travail a, par ailleurs, bénéficié au préalable d'une recherche du syndrome de l'X-fragile qui s'est avérée négative. Certains patients ont également bénéficié d'explorations supplémentaires avant la réalisation de l'ACPA, comme des examens biologiques à la recherche de pathologie métabolique ou bien la recherche ciblée de mutations dans certains gènes, qui se sont toutes révélées négatives.

### **1.2. Patients analysés par séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement**

Nous avons également analysé le résultat des analyses de séquençage haut-débit (NGS) par panel de gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement réalisés chez 64 patients avec un diagnostic formel de TSA.

Ces patients ont été recrutés via une cohorte locale (patients des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et du Centre Hospitalier de Rouffach), et chacun d'eux a été évalué au niveau clinique par un généticien clinicien et par un psychiatre ou un pédopsychiatre du Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et des Centres Ressources Autisme qui a posé le diagnostic de TSA selon les critères du DSM-5 (ou du DSM-IV, en fonction de l'année du bilan) en utilisant des outils d'évaluation standardisés (comme l'ADI-R et l'ADOS). Une recherche de DI associée et une évaluation des comportements adaptatifs a également été réalisée par l'intermédiaire de tests psychométriques adaptés en fonction de l'âge du patient et du questionnaire de la Vineland II.

Les analyses NGS ont été réalisées et interprétées par le laboratoire de Diagnostic génétique moléculaire des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et l'équipe de recherche « mécanismes



des maladies neurodéveloppementales », de l'Institut de Génétique et Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), entre 2015 et 2020.

Les données cliniques de chaque patient ont été recueillies de manière rétrospective, à partir du cahier clinique de demande d'examen par NGS (Annexe III), qui a été rempli par chaque prescripteur en amont de l'analyse.

L'ensemble des patients ayant bénéficié au préalable d'une recherche du syndrome de l'X-fragile qui s'est avérée négative et 14 d'entre eux ont également bénéficié d'une ACPA qui n'a pas mis en évidence de CNVs pouvant expliquer le phénotype.

## **2. Analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)**

Les ACPA ont été réalisées soit par la technique CGH-array (Array Comparative Genomic Hybridization) (pour 75 patients), soit par la technique de SNP-array (Array Single Nucleotide Polymorphism) (pour 248 patients). Si ces deux techniques permettent de mettre en évidence les remaniements chromosomiques déséquilibrés ou variations du nombre de copies (Copy Number Variation ; CNV), la méthode s'avère différente.

Les puces CGH-array utilisées au laboratoire sont les puces Human genome CGH microarray 4x180K d'Agilent® (4 patients par lame et 180 000 sondes par puce), et l'analyse des données obtenues a été réalisée grâce au logiciel CytoGenomics d'Agilent®. La technique de CGH-array est basée sur le principe d'hybridation compétitive entre 2 cibles (échantillon d'ADN d'un patient marqué par un fluorochrome rouge Cyanine 5 Cy-5 et échantillon d'ADN témoin normal (ADN commercial de la société Agilent®) de même sexe marqué par un fluorochrome vert Cyanine 3 Cy-3) sur des oligonucléotides (séquences d'ADN du génome connues) fixés sur un microréseau.

Les puces SNP array utilisées au laboratoire sont les puces SNParray d'Illumina® HumanCytoSNP-12 BeadChip, et l'analyse des résultats obtenues a été réalisée grâce au Genome Viewer du logiciel Illumina GenomeStudio®. La technique de SNParray est basée sur le principe de génotypage de SNP (Single Nucleotide Polymorphism = polymorphisme au niveau d'une seule base) réalisé par l'analyse de SNP après hybridation de l'ADN sur des sondes oligonucléotidiques (300 000 sondes par puce) fixées sur un microréseau. Le protocole d'analyse utilisé (« Infinium Assay ») repose sur la détection de l'extension d'une seule base sur la sonde (single-base extension assay) qui est comparée à une référence bio-informatique (152). Les sondes SNP sont marquées par des anticorps fluorescents. Cette technique permet ainsi de déterminer le nombre de copies (CNV) en fonction de l'intensité de fluorescence et le génotype du SNP correspondant en fonction de la longueur d'onde émise (génotype homozygote AA, homozygote BB ou hétérozygote AB).

Les CNVs qui ont été classés comme pathogènes, probablement pathogènes, de signification inconnue ou PIEV ont été confirmés par une réaction en chaîne par polymérase quantitative (PCR quantitative) et une ségrégation familiale a été réalisée si le prélèvement des parents était disponible.

### **3. Séquençage haut-débit d'un panel de gènes (NGS)**

Pour la réalisation du séquençage à haut-débit d'un panel de gènes, les ADNs génomiques ont été extraits du sang périphérique des patients. Les librairies ont été préparées puis capturées avec des sondes correspondant à un panel de 450 à 556 gènes (SureSelect QXT, Agilent ou roche Nimblegen), puis séquencées (Illumina HiSeq ou NExtseq) comme décrit précédemment (153). L'alignement des séquences et l'identification des variants a été réalisée par les outils

classiques au sein du pipeline STARK. Enfin, le tri des variants (ranking) et les annotations ont été réalisées par VaRank pour les variants ponctuels ou AnnotSV pour les variants structuraux. Sur la base de l'hypothèse selon laquelle des voies fonctionnelles communes et des gènes communs expliquent les comorbidités entre les divers troubles du développement neurologique et notamment entre la DI et le TSA, les patients ont été analysés grâce à un panel de gènes impliqués dans les troubles du neurodéveloppement composé de 450 à 556 gènes (selon les mises à jour) (Annexe IV). Ce panel inclus des gènes impliqués dans les formes monogéniques de DI et de TSA, mais aussi des gènes « marqueurs » de CNV récurrents et quelques gènes identifiés comme « associés aux TSA » qui ne sont pas forcément impliqués encore dans des formes monogéniques (comme *SEMA5C*, *CDH19* et *CDH10*, *MACROD2*...). Les variants classés comme pathogène ou probablement pathogène ont été secondairement confirmés par méthode Sanger et une ségrégation familiale a été réalisée si le prélèvement des parents était disponible.

#### **4. Interprétation des variations**

L'interprétation des SNVs a été réalisée selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics (ACMG) (154), et celle des CNVs selon les recommandations du réseau AChro-Puce et en fonction des connaissances scientifiques disponibles au moment de la validation biologique de l'analyse.

Ces interprétations reposaient sur un faisceau d'arguments communs comme :

- L'analyse des données épidémiologiques et bibliographiques. L'étude des bases de données de populations contrôles (Database of Genomic Variants, 1 000 Genomes Project, GnomAD...) et de patients (ClinVar, DECIPHER, OMIM, HGMD, Pubmed...), mais également les bases de données locales comme Cartagénia pour les CNVs.

- L'étude des critères cliniques. La confrontation clinico-biologique, la correspondance du phénotype clinique du patient et la comparaison avec d'autres patients de la littérature.
- Les données de ségrégation. Un variant (SNV ou CNV) *de novo* étant plutôt en faveur d'un caractère pathogène alors qu'un variant (SNV ou CNV) hérité est plutôt en faveur d'un caractère bénin même s'il existe des exceptions (PIEVs, variants responsables de maladies récessives ou liées à l'X...).
- Les données structurales comme la taille du CNV (un CNV pathogène est généralement significativement plus grand qu'un CNV bénin), le contenu en gènes (un CNV dans une région riche en gènes ou concernant un gène connu en pathologie humaine est plus à risque d'être pathogène), le nombre de copies (délétion, duplication, triplications...). Dans le cadre des SNVs, le type de variations (substitution, insertion, délétion, duplication) et les conséquences sur la protéine (synonyme, faux-sens, non-sens, frameshift, délétion/insertion en phase...), les prédictions bio-informatiques de l'effet du variant sur la protéine *in silico* pour les variants faux-sens : le score Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) (155), les outils Sorting Intolerant From Tolerant (SIFT) (156) et Polymorphism Phenotyping v2 (PolyPhen-2, PPH2) (157), conservation de l'acide aminé...
- Les études fonctionnelles. Les résultats des tests fonctionnels de l'effet du variant réalisés *in vivo* ou *in vitro*.

La combinaison de ses arguments permet ainsi de classer les SNVs en 5 classes, définies par l'ACMG/AMP (154) :

- Classe 5 : Variant pathogène

- Classe 4 : Variant probablement pathogène
- Classe 3: Variant de signification inconnue ou VOUS (Variant Of Unknown Significance)
- Classe 2: Variant probablement bénin
- Classe 1 : Variant bénin

Pour les CNV, en plus de ces 5 classes, a été définie la classe PIEV, regroupant les CNVs de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux (TNDs), à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable (réseau AChro-Puce, dernière mise à jour en septembre 2020) (Annexe I).

## RESULTATS

### 1. Données cliniques des patients

#### 1.1. Caractéristiques cliniques des patients analysés par ACPA

La cohorte comportait un total de 323 individus présentant un TSA ou des traits autistiques isolés ou associés à d'autres manifestations cliniques. Parmi ces 323 patients, on comptait 256 individus de sexe masculin (79,3 %) soit 4 hommes pour 1 femme, ce qui correspond au sex-ratio attendu dans le TSA (4 hommes pour 1 femme) (18).

L'âge moyen des individus au moment de l'analyse génétique était de 7,7 ans, avec des âges allant de 9 mois à 43 ans. Des antécédents familiaux de troubles du neurodéveloppement étaient retrouvés chez 89 individus (27,6 %) et une consanguinité était rapportée chez 20 patients (6 %).

A propos de la clinique des patients (Tableau 1), selon les données disponibles sur la fiche de renseignements cliniques de l'ACPA, 209 patients (soit 64,7 %) présentaient au moins une anomalie du développement neurologique : une DI étant retrouvée chez 187 patients (57,9 %), une anomalie du périmètre crânien (microcéphalie ou macrocéphalie) chez 42 (13 %), une épilepsie chez 33 (10,2 %) et une hypotonie chez 42 (13 %). Une dysmorphie faciale était décrite chez 157 patients (48,6 %) et 121 (35,7 %) présentaient au moins une malformation : une anomalie de la croissance staturo-pondérale (avance ou retard staturo-pondéral) était rapportée chez 51 patients (15,8 %), une anomalie des membres et/ou des extrémités chez 26 (8 %), des anomalies vasculaires et/ou cardiaques chez 15 (4,6 %), une anomalie rénale chez 6 (9 %), une anomalie génitale chez 13 (4 %) et une anomalie dermatologique ou des phanères chez 6 (1,9 %). Des anomalies « autres », étaient également rapportées chez 27

patients (8,4 %) : 12 anomalies ophtalmologiques, 10 anomalies ORL, 2 anomalies dentaires, 3 anomalies squelettiques. On retrouvait aussi des anomalies à l'IRM cérébrale chez 5 patients (soit 1,5 %).

**Tableau 1 – Caractéristiques cliniques des patients avec un TSA/traits autistiques ayant bénéficié d'une ACPA.**

<b>Total patients</b>		<b>323</b>
Sexe H/F Ratio		<b>256/67 (79,3 % - 20.7%) 4 : 1</b>
Age moyen lors de l'analyse		<b>7.7 ans</b>
Consanguinité		<b>20 (6%)</b>
Antécédents familiaux de TNDs		<b>89 (27.6%)</b>
<b>Manifestations cliniques associées au TSA/traits autistiques</b>		
<b>Anomalies du développement neurologique</b>	DI	<b>187 (57.9%)</b>
	Epilepsie	<b>33 (10.2%)</b>
	Hypotonie	<b>42 (13%)</b>
	Microcéphalie ou Macrocéphalie	<b>42 (13%)</b>
<b>Dysmorphie faciale</b>		<b>157 (48.6%)</b>
<b>Anomalies congénitales-malformations</b>	Anomalies croissance staturo-pondérale	<b>51 (15.8%)</b>
	Anomalies des membres	<b>26 (8%)</b>
	Anomalies cardio-vasculaires	<b>15 (4.6%)</b>
	Anomalies génitales	<b>13 (4.0%)</b>
	Anomalies rénales	<b>6 (1.9%)</b>
	Anomalies dermatologiques	<b>6 (1.9%)</b>
	Anomalies imagerie cérébrale	<b>5 (1.5%)</b>
Autres anomalies		<b>27 (8.4%)</b>

## 1.2. Caractéristiques cliniques des patients analysés par séquençage haut-débit

La cohorte comportait 64 patients avec un diagnostic formel de TSA. Parmi ces patients, 55 étaient des individus de sexe masculin (86 %) soit 6 hommes pour 1 femme, ce qui est supérieur au sexe-ratio attendu dans le TSA (4 hommes pour 1 femme) (18). L'âge moyen des patients au moment de l'analyse génétique était de 10,1 ans avec des âges allant de 3 à 31 ans. Une consanguinité était retrouvée chez 3 individus (4,7 %). 31 patients (48 %) étaient des cas sporadiques et des antécédents familiaux (aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> degré) de TNDs, d'épilepsie ou de comorbidités psychiatriques étaient retrouvés chez 33 individus (52 %) dont 12 (38 %) chez des frères/sœurs.

En ce qui concerne les manifestations cliniques des patients (Tableau 2), on retrouvait des anomalies du développement neurologique chez 32 patients (50 %), avec la présence d'une DI chez 28 (43,8 %), d'une épilepsie chez 5 (soit 8,1 %) et d'une anomalie du périmètre crânien chez 5 (soit 8,1 %). À noter que l'information sur l'hypotonie étant renseignée chez un nombre limité d'individus, ce signe clinique n'a donc pas été comptabilisé dans notre cohorte. Une dysmorphie faciale était décrite chez 14 patients (22,6 %) et des anomalies congénitales-malformations étaient rapportées chez 21 (soit 32,8 %) : une anomalie de la croissance staturo-pondérale (avance ou retard staturo-pondéral) chez 7 patients et une malformation congénitale (cardiopathies, malformations de membres, anomalies cérébrales, rénales, génitales...) chez 14 dont 4 ayant des anomalies à l'IRM cérébrale. Étant donné les faibles effectifs de la cohorte, les anomalies congénitales/malformations n'ont pas été développées dans le tableau 2.

Par ailleurs, les caractéristiques cliniques détaillées de 2 patients (patient 25-NGS et patient 29-NGS) n'avaient pas pu être recueillies, seule la présence ou l'absence de DI était rapportée. Les données concernant la dysmorphie, l'épilepsie, les anomalies du périmètre crânien, les



anomalies de la croissance staturo-pondérale et les malformations congénitales étaient donc renseignées pour 62 patients.

**Tableau 2 – Caractéristiques cliniques des patients avec un TSA ayant bénéficié d'une analyse par séquençage haut-débit.**

<b>Total patients</b>		<b>64</b>
Sexe H/F Ratio		<b>55/9 6 : 1</b>
Age moyen au moment de l'analyse		<b>10.1 ans</b>
Consanguinité		<b>2 (3%)</b>
Antécédents familiaux de TNDs		<b>33 (52%)</b>
<b>Manifestations cliniques associées au TSA</b>		
<b>Anomalies du développement neurologique</b>	DI	<b>28 (43.8%)</b>
	Epilepsie	<b>5 (8.1%)</b>
	Anomalies du périmètre crânien	<b>5 (8.1%)</b>
<b>Dysmorphie faciale</b>		<b>14 (22.6%)</b>
<b>Anomalies congénitales/malformations</b>		<b>21 (32.8%)</b>

## **2. Résultats des analyses génétiques dans les deux cohortes**

### **2.1. Résultats des ACPA et rendement diagnostique global**

Sur les 323 ACPA réalisées, 18 CNVs permettant d'expliquer une partie ou la totalité du phénotype de 18 patients ont été identifiés. Parmi ces CNVs, 8 (2,5 %) ont été classés comme pathogènes et 10 (3,1 %) étaient des CNVs de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable (PIEVs).

Les CNVs pathogènes ainsi que les PIEVs ont été considérés comme diagnostics positifs, le rendement diagnostique global de l'ACPA dans la cohorte était donc de 5,6 % (18/323) (Figure 11).

Par ailleurs, 34 CNVs ont été classés comme de signification inconnue (classe 3) au moment de leur interprétation. Un total de 20 patients étaient porteurs d'un seul CNV de classe 3 et 7 étaient porteurs de 2 CNVs de classe 3 (8,4 % des patients étaient porteurs de CNVs de classe 3).

Parmi les 323 patients, 22 étaient porteurs de plus d'un CNV (bénin, probablement bénin ou de signification inconnue) mais aucun n'était porteur de plusieurs PIEVs ni de plusieurs CNVs pathogènes, ni d'une combinaison de CNVs pathogènes et de PIEVs.

Le taux de diagnostic positif était supérieur chez les garçons (16/256 contre 2/67) mais ce résultat n'est pas significatif (Fisher's exact test,  $p=0.38$ ).

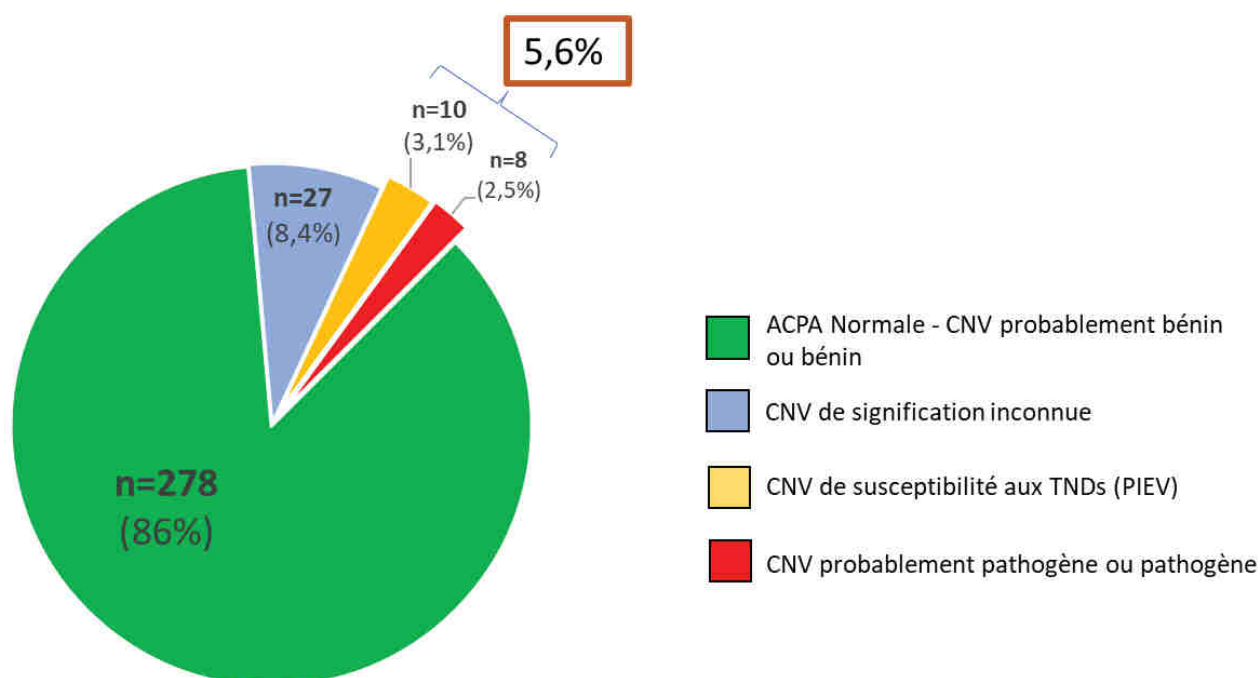


Figure 11 – Distribution des classes de CNVs mis en évidence chez les 323 patients analysés en ACPA et rendement diagnostique global (CNVs pathogènes et PIEVs).

## 2.2. Description des CNVs pathogènes et PIEVs identifiés en ACPA

Parmi les résultats positifs (CNVs pathogènes et PIEVs), 16 microdélétions et 2 microduplications ont été mis en évidence.

Concernant la ségrégation, 9 de ces CNVs étaient survenus *de novo*, 7 étaient hérités d'un parent, un (à l'état homozygote) était hérité des deux parents et un n'était pas hérité de la mère (la ségrégation paternelle n'a pas pu être étudiée). Les CNVs hérités étant majoritairement des PIEVs (7/8) et dans la totalité des cas, le parent porteur du PIEVs était asymptomatique.

A propos du type de CNVs, 10 étaient des points de cassures récurrents, 6 étaient des points de cassures non récurrents et 2 étaient des CNVs interrompant un gène impliqué dans les TNDs (Figure 12).

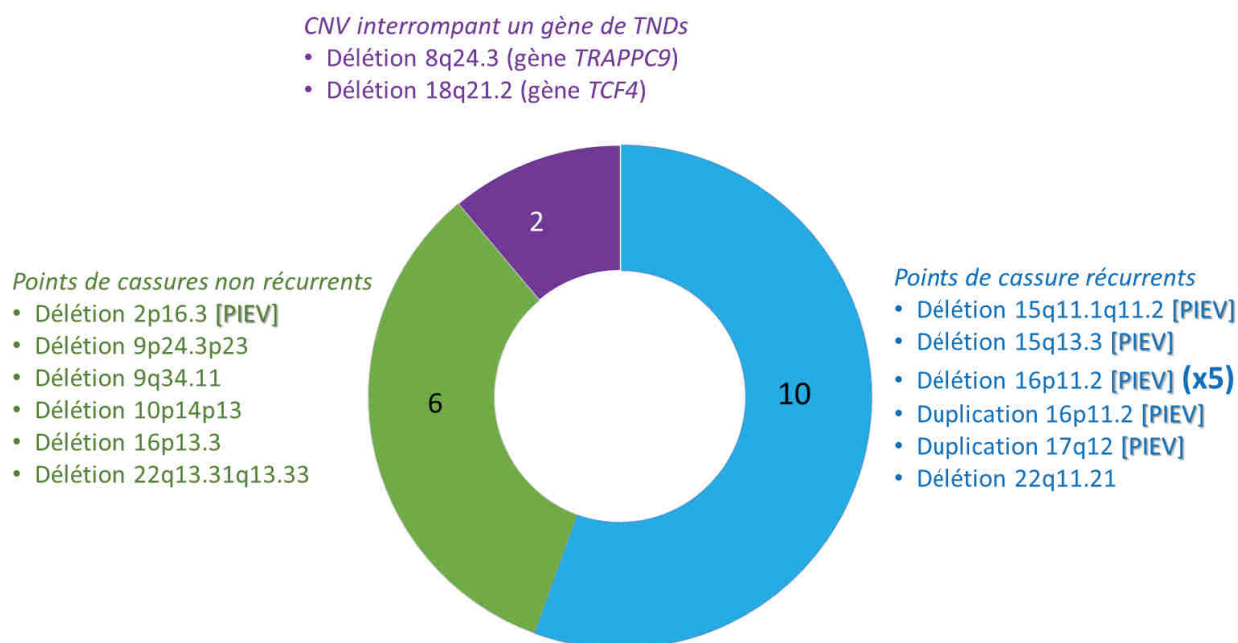


Figure 12 – Types de CNVs (pathogènes et PIEVs).

Les CNVs pathogènes identifiés étaient :

- Une délétion homozygote en 8q24.3 de 24 kb, héritée des deux parents et emportant l'exon 18 du gène *TRAPPC9*, responsable du syndrome de déficience intellectuelle autosomique récessive par déficit en TRAPPC9 (OMIM#613192).
- Une délétion hétérozygote en 9p24.3p23 de 13 Mb apparue *de novo*, responsable du syndrome de délétion 9p- ou syndrome d'Alfi (OMIM#158170).
- Une délétion hétérozygote en 9q34.11 de 195 kb, apparue *de novo* et emportant 3 gènes OMIM dont le gène *STXBP1*, responsable d'encéphalopathie épileptique (OMIM#612164).
- Une délétion hétérozygote en 10p14p13 de 4.97 Mb, qui n'est pas héritée de sa mère, emportant 10 gènes OMIM dont le gène *GATA3*. Des délétions hétérozygotes de ce gène sont responsable du syndrome HDR (OMIM#146255).
- Une délétion hétérozygote en 16p13.3 de 1.3 Mb, apparue *de novo*, responsable du syndrome ATR-16 (OMIM#141750).
- Une délétion hétérozygote en 18q21.2 de 224 kb, apparue *de novo* et emportant les exons 5 à 9 du gène *TCF4*. Des mutations hétérozygotes du gène *TCF4* sont responsable du syndrome de Pitt-Hopkins (#OMIM610954).
- Une délétion hétérozygote en 22q11.21 de 2.6 Mb, apparue *de novo*, responsable du syndrome de microdélétion 22q11.2 (OMIM#188400).
- Une délétion hétérozygote en 22q13.31q13.33 de 3.4 Mb, apparue *de novo*, responsable du syndrome de Phelan-Mcdermid (OMIM#606232).

Les PIEVs identifiés étaient :

- Une délétion hétérozygote en 2p16.3 de 580 kb, héritée de la mère et emportant les régions codantes du gène de la *NRXN1*, responsable du syndrome de microdélétion 2p16.3 (OMIM#6114332).
- Une délétion hétérozygote en 15q11.1q11.2 de 2.7 Mb, héritée du père, responsable du syndrome de microdélétion 15q11.2 [BP1-BP2] (OMIM#615656).
- Une délétion hétérozygote en 15q13.3 de 1.78 Mb, héritée de la mère, responsable du syndrome de microdélétion 15q13.3 [BP4-BP5] (OMIM#612001).
- Une délétion hétérozygote en 16p11.2 de 1.86 Mb, apparue *de novo*, responsable du syndrome de microdélétion distale-proximale 16p11.2 [BP1-BP5].
- Une duplication hétérozygote en 16p11.2 de 1.7 Mb, apparue *de novo*, responsable du syndrome de microduplication 16p11.2 [BP1-BP5].
- Deux délétions hétérozygotes en 16p11.2 de 200 kb, et 216 kb, héritées de la mère, responsables du syndrome de microdélétion distale 16p11.2 [BP2-BP3] (OMIM#613444).
- Deux délétions hétérozygotes en 16p11.2 de 1 Mb et 534 kb, dont une est héritée de la mère et l'autre *de novo*, responsables du syndrome de microdélétion proximale 16p11.2 [BP4-BP5] (OMIM#611913).
- Une duplication hétérozygote en 17q12 de 1.9 Mb, hérité du père, responsable du syndrome de microduplication 17q12 (OMIM#614526).

La grande majorité des CNVs (n=17/18) retrouvés dans notre cohorte avaient déjà été décrit dans la littérature chez des patients présentant un TSA.

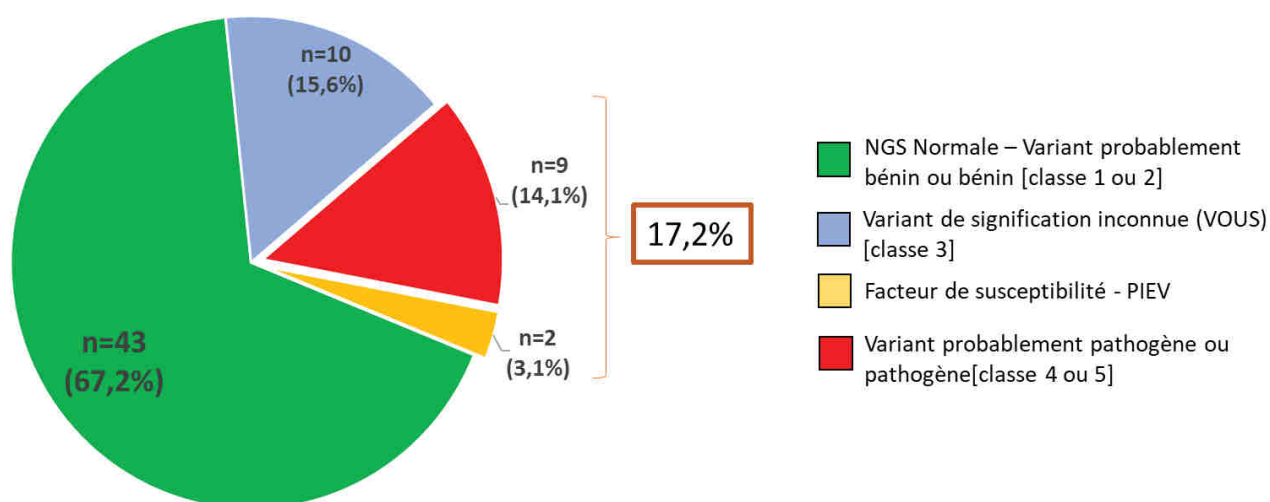
Les caractéristiques des CNVs pathogènes et PIEVs, la présentation clinique des patients et l'implication des CNVs dans le TSA sont résumés dans le tableau 5. Une description détaillée de chacun de ces CNVs et leur implication dans le phénotype du patient est disponible en annexe (Annexe V).

### **2.3. Résultats du séquençage haut-débit par panel de gène et rendement diagnostique global**

L'analyse par séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans les TNDs a mis en évidence 11 variations : 10 SNVs et un CNV, chez 11 patients. Parmi ces variations, neuf (14,1 %) ont été classées comme probablement pathogène (classe 4) ou pathogène (classe 5) et deux (3,1 %) ont été classées comme facteurs de susceptibilité au TNDs (PIEVs).

Les SNVs de classe 4 et 5 ainsi que les PIEVs ont été considérés comme des diagnostics positifs, le rendement diagnostique global par séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans les TNDs était donc de 17,2 % (Figure 13).

Des variants de signification inconnue (classe 3) ont été mis en évidence chez 10 individus (15,6 %). À noter que chaque individu était porteur d'un seul variant (SNV ou CNV).



**Figure 13 – Distribution des classes de variants mis en évidence chez les 64 patients analysés en séquençage haut-débit et rendement diagnostique global (SNVs pathogènes ou probablement pathogènes et PIEVs).**

#### 2.4. Description des variants pathogènes et PIEVs identifiés par séquençage haut-débit

Parmi les 11 variations mises en évidence, on retrouvait 4 variants faux-sens, 4 variants responsables d'un décalage du cadre de lecture (frameshift), un variant non-sens, un variant affectant l'épissage et un CNV qui a été mis en évidence grâce à l'identification d'une délétion des exons de *KCTD13* (présent dans la liste des gènes du panel), qui est un gène situé dans la région chromosomique 16p11.2. Une ACPA a été réalisée par la suite et a permis de borner la délétion, qui s'est avéré être une délétion de 540kb de la région 16p11.2.

Concernant la ségrégation des variants : 9 étaient survenus *de novo* et deux étaient hérités de la mère (la délétion 16p11.2 et le variant *PTPN11*).

Les variants de classes 4 et 5 identifiés étaient :

- Un variant faux-sens hétérozygote dans le gène *NIPBL* (NM\_0153384) c.6470A>G, p.Asp2157Gly, *de novo*, responsable du syndrome de Cornelia de Lange (OMIM #122470).

- Un variant faux-sens hétérozygote dans le gène *SYNGAP1* (NM\_006772.2) c.1259T>C, p.Phe420Ser, *de novo*, responsable d'un syndrome de DI appelé syndrome MRD5 (OMIM#612621).
- Un variant frameshift hétérozygote dans le gène *ZNF292* (NM\_015021.1) c.6142\_6145del, p.Lys2048Valfs\*11, *de novo*, responsable d'un syndrome de DI appelé syndrome MRD64 (OMIM#619188).
- Un variant faux-sens hémizyote dans le gène *PCDH19* (NM\_001184880.1) c.790G>C, p.(Asp264His) présent à l'état mosaïque et absent chez les parents. Les variants pathogènes dans le gène *PCDH19* sont responsables du syndrome de Juberg-Hellman ou syndrome PCDH19 (OMIM#300088).
- Un variant frameshift hétérozygote dans le gène *WAC* (NM\_100264.2) c.117\_118del, p.(His39Glnfs\*3), *de novo*, responsable du syndrome DeSanto–Shinawi (OMIM#616708).
- Un variant faux-sens hétérozygote dans le gène *PTPN11* (NM\_100264.2) c.317A>G, p.Asp106Gly, hérité de la mère, responsable du syndrome de Noonan (OMIM#163950).
- Un variant frameshift hétérozygote dans le gène *FOXP1* (NM\_032682.5) c.1705\_1706dup, p.Ser570Leufs\*46, *de novo*, responsable du syndrome FOXP1 (OMIM #613670).
- Un variant d'épissage hétérozygote dans le gène *SOX5* (NM\_152989.5) c.931+3A>C, p.?, *de novo*, responsable du syndrome de Lamb-Shaffer (OMIM#616803).
- Un variant frameshift hétérozygote dans le gène *SETD5* (NM\_001080517) c.2591dup, p.Ser865Glufs\*35, *de novo*, responsable d'un syndrome de DI appelé syndrome MRD23 (OMIM#615761).



Les facteurs de susceptibilité aux TNDs (PIEVs) étaient :

- Un variant non-sens hémizygote dans le gène *NLGN4X* (NM\_001282145.1) c.1899G>A ; p.Trp633\*, hérité de la mère, responsable d'une susceptibilité à l'autisme (OMIM# 300495).
- Une délétion hétérozygote en 16p11.2 de 540kb, apparue de novo, responsable du syndrome de microdélétion 16p11.2 (OMIM#611913).

L'ensemble des gènes retrouvés mutés dans notre cohorte avaient tous déjà été décrits dans la littérature chez des patients présentant un TSA.

Le phénotype des patients ainsi que les caractéristiques des variants de classe 4 et 5 et des PIEVs ainsi que l'implication des gènes dans le TSA sont résumés dans le tableau 6. Une description détaillée de chacun de ces variants et leur implication dans le phénotype du patient est disponible en annexe (Annexe VI).

## **2.5. Rendements diagnostiques des analyses génétiques en fonction de la population de patients TSA étudiée**

### **2.5.1. Répartition des patients en différents groupes**

Afin d'étudier l'influence des manifestations cliniques pouvant être associées TSA sur le rendement diagnostique des analyses génétiques (ACPA et séquençage haut-débit), nous avons stratifiés les patients de chacune des deux cohortes en quatre populations (quatre groupes), en fonction du type de TSA qu'ils présentaient (c'est-à-dire en fonction des manifestations clinique associées au TSA).

→ **Groupe 1 : TSA isolé**, c'est-à-dire sans autres manifestations cliniques associées (notamment l'absence de DI).

- ***Groupe 2 : TSA associé à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique*** (une DI, une anomalie du périmètre crânien de type microcéphalie ou macrocéphalie, une hypotonie, une épilepsie) mais sans autre anomalie de type malformation/anomalie congénitale ou dysmorphie faciale.
- ***Groupe 3 : TSA associé à une (ou plusieurs) malformation(s)*** (trouble de la croissance staturo-pondérale, anomalies cardio-vasculaires, anomalies à l'imagerie cérébrale, anomalies des membres, anomalies rénales, anomalies génitales, anomalies dermatologique, autres malformations/anomalies) ***et/ou une dysmorphie faciale*** mais sans anomalie du développement neurologique.
- ***Groupe 4 : TSA associé à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique et à une (ou plusieurs) malformation(s) et/ou une dysmorphie faciale.***

L'échantillon de patients ayant été analysés par ACPA était enrichi en individus avec un TSA associé à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique et à une (ou plusieurs) malformation(s) (groupe 4, n=151). Au contraire, l'échantillon de patients ayant bénéficié d'une analyse par séquençage haut-débit est enrichis en individus avec un TSA isolé (groupe 1, n=26) (Tableau 3).

**Tableau 3 – Répartition des patients en 4 groupes selon le type de TSA.**

NB. L'absence de caractéristiques cliniques détaillées chez 2 patients ayant bénéficié d'une analyse NGS n'a pas permis de les répartir dans un groupe.

Types de TSA	Cohorte ACPA	Cohorte NGS
[1] TSA isolé	57/323 (17.6%)	26/62 (41.9%)
[2] TSA associée à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique sans autre anomalie type malformation/anomalie congénitale ou dysmorphie faciale	58/323 (18%)	12/62 (19.4%)
[3] TSA associé à une (ou plusieurs) malformation(s) et/ou une dysmorphie faciale, sans anomalie du développement neurologique	57/323 (17.6%)	4/62 (6.5%)
[4] TSA est associé à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique et à une (ou plusieurs) malformation(s) et/ou une dysmorphie faciale	151/323 (46.8%)	20/62 (32.3%)

### 2.5.2. Rendements diagnostiques de l'ACPA en fonction de la population de patients

#### TSA étudiée

Le rendement diagnostique de l'ACPA dans les quatre groupes était différent (le rendement diagnostique étant toujours défini en considérant les CNVs de classe 4 et 5 ainsi que les PIEVs) (Figure 14) (Tableau 4).

Dans le groupe 1, seuls deux PIEVs (hérités) étaient retrouvés chez deux individus (2/57), soit un rendement diagnostique de 3,4 %.

Dans le groupe 2, des CNVs causaux étaient retrouvés chez 3 individus (3/58), dont deux PIEVs (un *de novo* et un hérité) et un CNV pathogène *de novo*, soit un rendement diagnostique de 5,2 %. De façon surprenante, le rendement diagnostique du groupe 3 était nul (0/57).

Au contraire, le groupe 4 présentait le taux de diagnostics le plus élevé : 8,6 % (13/151) avec la mise en évidence de six PIEVs (quatre hérités et deux *de novo*) et sept CNVs pathogènes (tous *de novo*) (Tableau 5).

Il est intéressant de noter que l'anomalie du développement neurologique retrouvée chez tous les patients du groupe 2 et du groupe 4 ayant eu un diagnostic positif, est la DI (respectivement 3/3 et 13/13). De la même manière, l'anomalie malformative la plus fréquemment retrouvée chez les patients du groupe 4 ayant eu un diagnostic positif, est la dysmorphie faciale (8/13) (Tableau 5).

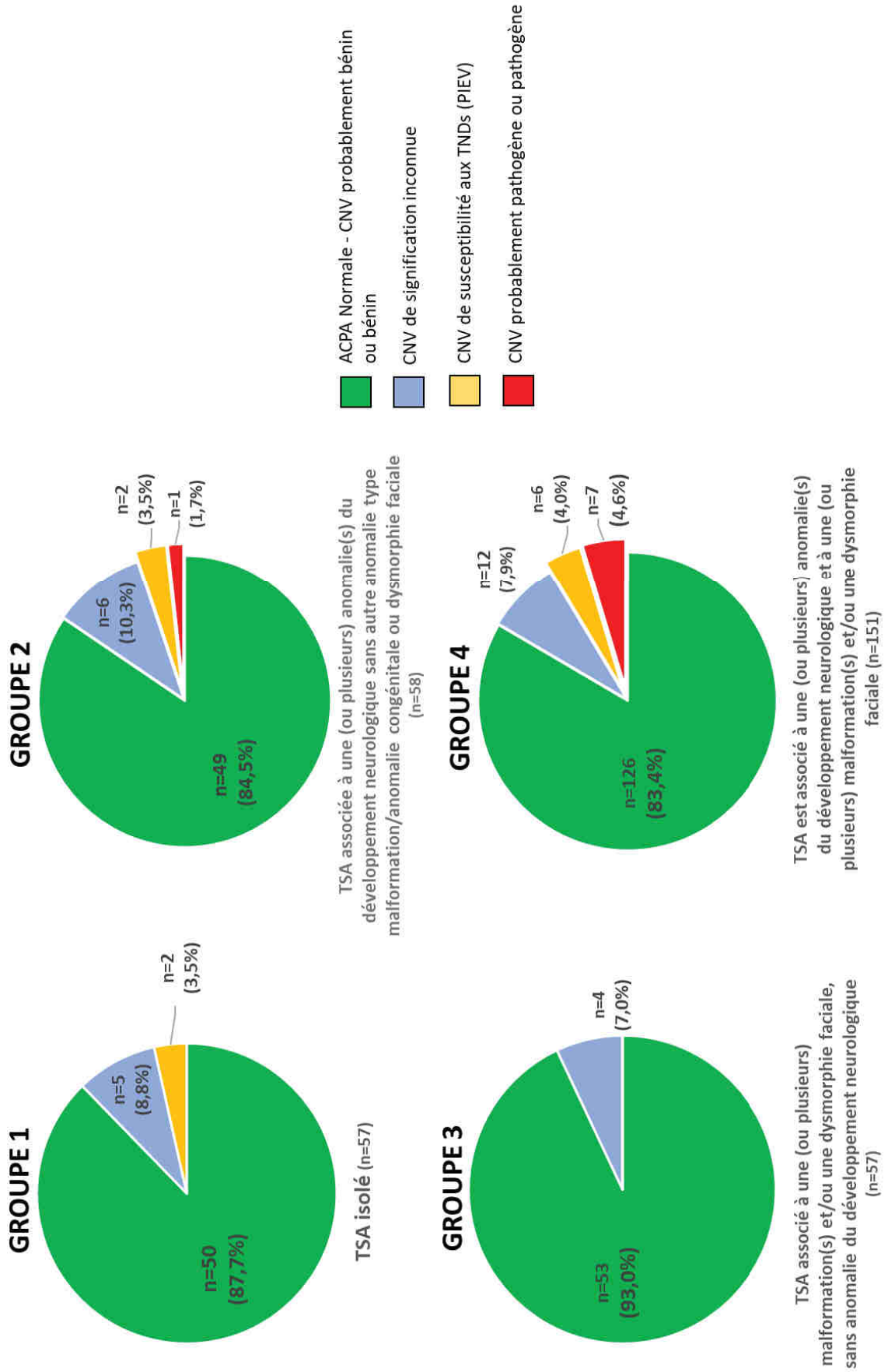


Figure 14 – Rendements diagnostiques de l'ACPA en fonction de la population de patients TSA étudiée.

### 2.5.3. Rendements diagnostiques du séquençage haut-débit en fonction de la population de TSA étudiée

De la même manière, le taux de diagnostic positif du séquençage haut-débit en fonction des différents groupes de TSA était différent (le rendement diagnostique étant toujours défini en considérant les variants de de classe 4 et 5 ainsi que les PIEVs) (Figure 15) (Tableau 4).

Cependant, contrairement à l'ACPA, étant donné les faibles effectifs dans chaque groupe, l'analyse du rendement diagnostique en pourcentage n'était pas appropriée.

De manière intéressante, le rendement du groupe 1 était nul (0/26).

Au contraire, dans le groupe 2, on retrouvait un variant de classe 4 (*de novo*) et un facteur de susceptibilité PIEV (variant *NLGN4X* hémizygote hérité de la mère) (soit deux diagnostics positifs sur 12).

En ce qui concerne le groupe 3, malgré l'effectif très faible (n=4), il a été mis en évidence un variant de classe 5 (hérité).

Enfin, de manière similaire aux données de l'ACPA, c'est dans le groupe 4 que l'on retrouvait le plus de diagnostics positifs : sept variants de classe 4 ou 5 (tous *de novo*) et un PIEV (*de novo*) (8/20 diagnostics positifs) (Tableau 6).

Malgré nos faibles effectifs, parallèlement à ce qui a été observé pour l'ACPA, il est intéressant de noter que la DI est l'anomalie du développement neurologique retrouvée chez tous les patients du groupe 2 (2/2) et chez 6/8 patients du groupe 4 ayant eu un diagnostic positif (Tableau 6).

Tableau 4 – Rendements diagnostiques globaux et en fonction de la population de patients TSA étudiée.

	Rendement diagnostique Total	Rendement diagnostique Groupe 1	Rendement diagnostique Groupe 2	Rendement diagnostique Groupe 3	Rendement diagnostique Groupe 4
<b>ACPA</b>	<b>18/323 (5.6%)</b>	2/57 (3.5%)	3/58 (5.2%)	0/53 (0%)	13/151 (8.6%)
<b><i>Séquençage haut-débit (panel de gènes)</i></b>	<b>11/64 (17.2%)</b>	0/26	2/12	1/4	8/20

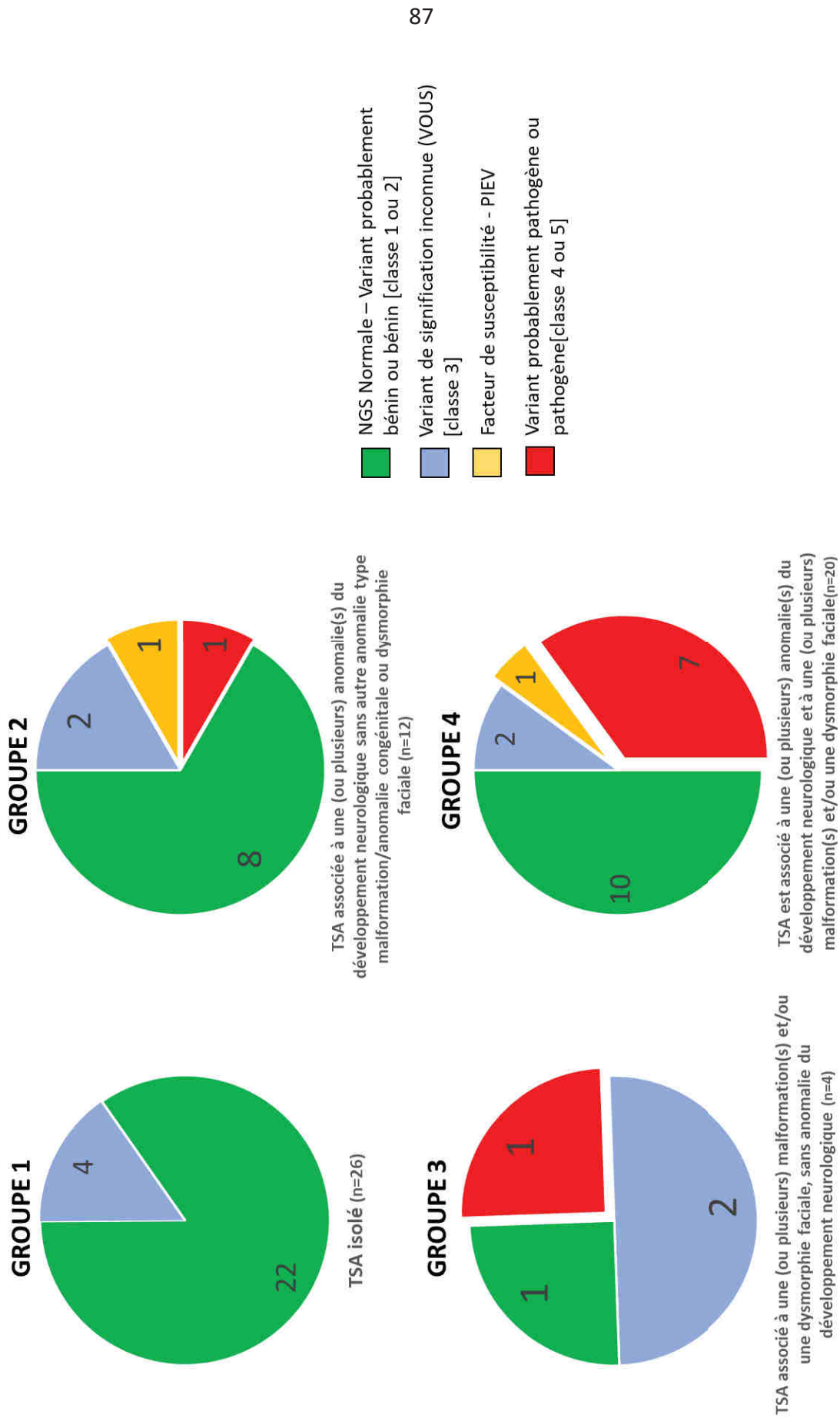


Figure 15 – Rendements diagnostiques du séquençage haut-débit par panel de gènes en fonction de la population de patients TSA étudiée.



**Tableau 5 – Caractéristiques des CNVs pathogènes et PIEVs identifiés en ACPA et phénotype des patients.**

Groupes TSA (n=363) : TSA isolé (sans DI) = [groupe 1] ; TSA associée à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique (une DI, une anomalie du périmètre crânien type microcéphalie ou macrocéphalie, une hypotonie, une épilepsie) sans autre anomalie type malformation/anomalie congénitale ou dysmorphie faciale) = [groupe 2] ; TSA associé à une (ou plusieurs) malformation(s) et/ou une dysmorphie faciale = [groupe 3] ; TSA associé à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique et à une (ou plusieurs) malformation(s) et/ou une dysmorphie faciale = [groupe 4].

*del* : délétion, *dup* : duplication, *NA* : non applicable, *NR* : non renseigné, \*TSA est employé indépendamment d'un vrai diagnostic de TSA ou si présence de traits autistiques sans véritable diagnostic de TSA, \*\* CNV déjà rapporté chez des patients avec un TSA mais pas de prévalence de TSA définie dans la littérature.

Patient ACPA	Age	Sexe	Région cytogénétique	Coordonnées (GRCh37/hg19)	Del/Dup	Taille	Mode de transmission	Clinique parent si hérité	Classification CNV	Pathologie génétique associée [OMIM]	% estimé de TSA/trait autistiques dans le syndrome	Phénotype patients	Groupe TSA
P319-ACPA	4 ans 6 mois	M	2p16.3	(49594303_50179975)x1 [NRXN1]	del	580 kb	maternel	asymptomatique	PIEV	Syndrome de microdélétion 2p16.3 (NRXN1) [#614332]	43-70% (158)	TSA*, DI modérée, hypotonie, dysmorphie	[4]
P39-ACPA	3 ans	M	15q11.1q11.2	(20481702_23208901)x1	del	2,7 Mb	paternel	asymptomatique	PIEV	Syndrome de microdélétion 15q11.2 [BP1-BP2] [#615656]	27% (159)	TSA*, DI sévère, accès hyperventilation, cryptorchidie gauche	[4]
P321-ACPA	7 ans 3 mois	M	15q13.3	(30955149_32515681)x1	del	1,78 Mb	maternel	NR	PIEV	Syndrome de microdélétion 15q13.3 [BP4-BP5] [#612001]	11% (160)	TSA*, DI modérée, dysmorphie, microcéphalie	[4]
P320-ACPA	10 ans	M	16p11.2	(28484556_30347731)x1	del	1,86 Mb	de novo	NA	PIEV	Syndrome de microdélétion distale-proximale 16p11.2 [BP1-BP5]	NR**	TSA*, DI légère, dysmorphie, strabisme, rein unique	[4]
P318-ACPA	11 ans	M	16p11.2	(28490517_30192561)x3	dup	1,7 Mb	de novo	NA	PIEV	Syndrome de microduplication 16p11.2 [BP1-BP5]	NR**	TSA*, DI, retard de croissance, dysmorphie	[4]
P170-ACPA	4 ans 2 mois	F	16p11.2	(28825605_29032270)x1	del	200 kb	maternel	NA	PIEV	Syndrome de microdélétion distale 16p11.2 [BP2-BP3] [#613444]	24% (161)	TSA*, DI	[2]
P38-ACPA	6 ans 6 mois	M	16p11.2	(28825605_29042014)x1	del	216 kb	maternel	NR	PIEV	Syndrome de microdélétion distale 16p11.2 [BP2-BP3] [#613444]	24% (161)	TSA*, DI, obésité, dysmorphie	[4]

P41-ACPA	5 ans 7 mois	M	16p11.2	(29326560_30357490)x1	del	1 Mb	maternel	NA	PIEV	Syndrome de microdélétion proximale 16p11.2 [BP4-BP5] [#611913]	22%-41% (124,162)	TSA*	[1]
P322-ACPA	4 ans 6 mois	M	16p11.2	(29664529_30198600)x1	del	534 kb	de novo	NA	PIEV	Syndrome de microdélétion proximale 16p11.2 [BP4-BP5] [#611913]	22%-41% (124,162)	TSA*, DI modérée	[2]
P40-ACPA	6 ans 2 mois	M	17q12	(34438213_36347393)x3	dup	1,9 Mb	paternel	asymptomatique	PIEV	Syndrome de microduplication 17q12 [#614526]	NR**	TSA*	[1]
P16-ACPA	12 ans 3 mois	M	8q24.3	(141035363_141061798)x0 [délétion exon 18 gène <i>TRAPPC9</i> ]	del	24 kb	pat/mat	NA	CNV pathogène	Mental retardation type 13 [#613192]	21% (163)	TSA*, DI sévère, hypotonie, microcéphalie, dysmorphie	[4]
P176-ACPA	3 ans 2 mois	M	9p24.3p23	(46587_13269740)x1	del	13 Mb	de novo	NA	CNV pathogène	Syndrome de délétion 9p- (Syndrome d'Alfi) [#158170]	NR**	TSA*, DI, hypospadias, dysmorphie	[4]
P22-ACPA	34 ans	M	9q34.11	(130308439_130504070)x1 [délétion 3 gènes OMIM dont <i>STXBP1</i> ]	del	195 kb	de novo	NA	CNV pathogène	STXBP1 encephalopathy [#612164]	20% (164)	TSA*, DI sévère, épilepsie	[2]
P314-ACPA	20 ans	M	10p14p13	(7237853_12211730)x1 [délétion 10 gènes OMIM dont <i>GATA3</i> ]	del	4,97 Mb	non maternel	NA	CNV pathogène	Délétion 10p - Syndrome HDR [#146255]	NR**	TSA*, DI modérée, kystes rénaux, hernie inguinale, scoliose, dysmorphie	[4]
P178-ACPA	9 ans	M	16p13.3	(227893_1544302)x1	del	1,3 Mb	de novo	NA	CNV pathogène	Syndrome ATR-16 [#141750]	NR	TSA*, DI, dysmorphie	[4]
P19-ACPA	29 ans	M	18q21.2	(52995222_53219279)x1 [délétion exons 5-9 gène <i>TCF4</i> ]	del	224 kB	de novo	NA	CNV pathogène	Syndrome Pitt Hopkins [# 610954]	41,7% (165)	TSA*, DI sévère, épilepsie, hypotonie, avance staturo-pondérale, dysmorphie	[4]
P81-ACPA	3 ans	M	22q11.21	(18844632_21462353)x1	del	2,6 Mb	de novo	NA	CNV pathogène	Syndrome de microdélétion 22q11.2 [#188400]	15-20% (166)	TSA*, DI, retard de croissance staturo-pondéral, dysmorphie	[4]
P15-ACPA	11 ans 5 mois	F	22q13.31q13.33	(47752112_51178264)x1	del	3,4 Mb	de novo	NA	CNV pathogène	Syndrome Phelan Macdermid [#606232]	52-75% (77,78)	TSA*, DI sévère, hypotonie, épilepsie, mains et pieds charnus	[4]

**Tableau 6 – Caractéristiques des variants de classe 4/5 et PIEVs identifiés par séquençage haut-débit d'un panel de gènes et phénotype des patients.**

Groupe TSA (n=64) : TSA isolé (sans DI) = [groupe 1] ; TSA associée à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique (une DI, une anomalie du périmètre crânien type microcéphalie ou macrocéphalie, une hypotonie, une épilepsie) sans autre anomalie type malformation/anomalie congénitale ou dysmorphie faciale = [groupe 2] ; TSA associé à une (ou plusieurs) malformation(s) et/ou une dysmorphie faciale = [groupe 3] ; TSA associé à une (ou plusieurs) anomalie(s) du développement neurologique et à une (ou plusieurs) malformation(s) et/ou une dysmorphie faciale = [groupe 4].

AD : autosomique dominant, HTZ : hétérozygote, LX : lié à l'X, NA : non applicable, Hémiz : hémizygote, Zig : zygotie., trans.: transmission

Patient NGS	Sexe	Age	Gène	Nomenclature - Intervalle	Type de variant	Variant	Zyg.	Mode de trans.	Classes ACMG	Syndrome associé (OMIM)	% estimé de TSA/traits autistiques dans le syndrome	Phénotype du patient	Groupe TSA
P3-NGS	M	14 ans	NIPBL	NM_0153384.4	Faux-sens	c.6470A>G, p.Asp2157Gly	AD, HTZ	de novo	classe 4	Syndrome de Cornelia de Lange (OMIM #122470)	42 - 62 % (167,168)	TSA sans DI (QIT 82), dysmorphie faciale, RCIU, retard de croissance post-natal, microcéphalie	[4]
P21-NGS	F	10 ans	SYNGAP1	NM_006772.2	Faux-sens	c.1259T>C, p.Phe420Ser	AD, HTZ	de novo	classe 4	Syndrome MRD5 (OMIM#612621)	50 à 80 % (169,170)	TSA avec DI (légère), dysmorphie, avance statur pondérale	[4]
P26-NGS	M	17 ans	WAC	NM_100264.2	Frameshift	c.117_118del p.(His39Glnfs*3)	AD, HTZ	de novo	classe 5	Syndrome Desanto-Shinawi (OMIM#616708)	20% (171)	TSA avec DI, dysmorphie	[4]
P27-NGS	M	10 ans 6 mois	PTPN11	NM_002834.5	Faux-sens	c.317A>G p.Asp106Gly	AD, HTZ	maternelle	classe 5	Syndrome de Noonan (OMIM#163950)	30% (172)	TSA sans DI, dysmorphie, retard de croissance post-natal	[3]
P38-NGS	M	8 ans 4 mois	ZNF292	NM_015021.1	Frameshift	c.6142_6145del, p.Lys2048Valfs*11	AD, HTZ	de novo	classe 4	Syndrome MRD64 (OMIM#619188)	62% (173)	TSA sans DI (QIT 81), microcéphalie, dysmorphie, cardiopathie, RCIU, retard de croissance post-natal	[4]
P40-NGS	M	17 ans	FOXP1	NM_032682.5	Frameshift	c.1705_1706dup, p.Ser570Leufs*46	AD, HTZ	de novo	classe 5	Syndrome FOXP1 (OMIM #613670)	50% (174)	TSA avec DI (modérée), spina bifida occulta, bicuspidie aortique, infections à répétition	[4]

<b>P41-NGS</b>	F	9 ans	<i>SOX5</i>	NM_152989.5	Epissage	c.931+3A>C, p. ?	AD, HTZ	de novo	classe 5	Syndrome Lamb-Shaffer (OMIM: 616803)	24% (175)	TSA avec DI (modérée), puberté précoce, syndactylie	<b>[4]</b>
<b>P58-NGS</b>	M	11 ans	<i>PCDH19</i>	NM_001184880.1	Faux-sens	c.790G>C, p.(Asp264His)	LX, HemiZ	de novo (en mosaïque)	classe 4	Syndrome Juberg-Hellman (OMIM#300088)	7/15 (176)	TSA avec DI (légère), macrocéphalie, épilepsie	<b>[2]</b>
<b>P63-NGS</b>	M	14 ans	<i>SETD5</i>	NM_001080517	Frameshift	c.2591dup, p.Ser865Glufs*35	AD, HTZ	de novo	classe 5	Syndrome MRD23 (OMIM#615761)	24% (177)	TSA avec DI, dysmorphie, dysharmonie maxillo-mandibulaire	<b>[4]</b>
<b>P64-NGS</b>	M	19 ans	<i>NLGN4X</i>	NM_001282145.1	Non-sens	c.1899G>A ; p.Trp633*	LX, HemiZ	maternelle	facteur de susceptibilité	{Autism susceptibility, X-linked 2} (OMIM#300495)	NA (peu de patients rapportés)	TSA avec DI, troubles du sommeil majeur	<b>[2]</b>
<b>P33-NGS</b>	M	13 ans	16p11.2	(29661217_30199805) 540kB	Délétion chromosomique	NA	AD, HTZ	de novo	PIEV	Microdélétion 16p11.2 (OMIM#611913)	22%-41% (162,162)	TSA avec DI, tétralogie de Fallot	<b>[4]</b>

## DISCUSSION

Dans cette première partie, nous nous sommes intéressés aux rendements des analyses génétiques par ACPA et séquençage haut-débit (panel de gènes) dans le TSA et les traits autistiques. Cette étude rétrospective de deux cohortes de patients présentant un TSA ou des traits autistiques ayant bénéficiés d'explorations génétiques soit par ACPA soit par séquençage haut-débit, a, dans un premier temps, permis de définir le rendement diagnostique de chacune des deux techniques lorsque celles-ci étaient appliquées à une population de patients TSA hétérogène. Ainsi, l'ACPA réalisée sur 323 patients a permis de mettre en évidence une cause génétique expliquant, en partie ou l'ensemble du phénotype chez 18 d'entre eux (soit un rendement diagnostique de 5,6 %) et l'analyse par séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans les TNDs réalisée sur 64 patients a permis d'établir un diagnostic moléculaire chez 11 d'entre eux (soit un rendement diagnostique de 17,2 %).

En plus des rendements globaux de ces analyses, l'objectif de cette étude était de déterminer l'influence des comorbidités associées au TSA sur le taux de diagnostics positifs. Nous avons ainsi pu montrer que le taux de diagnostic chez les patients présentant un TSA ou des traits autistiques isolés était nul (en séquençage haut-débit par panel) ou seulement limité à la mise en évidence de PIEVs (3,5 % en ACPA). Il était en revanche plus important dans le cadre d'un TSA associé à une anomalie du développement neurologique, comme la DI (5,2 % en ACPA, et 2/12 en séquençage haut-débit) et encore meilleur quand le TSA était associé à une anomalie neurologique ainsi qu'à d'autres signes supportant un cadre syndromique comme des caractéristiques dysmorphiques et des malformations (8,6 % en ACPA et n=8/20 en séquençage haut-débit).

## 1. Hétérogénéité clinique

Ce travail illustre tout d'abord l'hétérogénéité clinique du TSA. En effet, que ce soit pour la cohorte de patients ayant bénéficié d'une ACPA ou la cohorte des patients ayant bénéficié d'une analyse par séquençage haut-débit, les manifestations cliniques associées aux traits autistiques ou au TSA chez les patients étaient nombreuses et variées.

Les anomalies du développement neurologique constituant les comorbidités les plus fréquentes (64,7 % des patients analysés par ACPA et 50 % pour ceux analysés par séquençage haut-débit) et parmi ces anomalies, la DI constituait la comorbidité la plus fréquemment retrouvée (57,9 % des patients analysés en ACPA et 43,8 % pour ceux analysés en séquençage haut-débit), suivi des anomalies du périmètre crânien et de l'épilepsie (10,2% des patients analysés par ACPA et 8,1 % pour ceux analysés par séquençage haut-débit). Ces données correspondent à celles retrouvées dans la littérature, qui rapporte une prévalence de 30 à 50 % de DI chez les patients TSA (49,50) et 5 à 40 % d'épilepsie (40).

La dysmorphie faciale était la deuxième manifestation clinique la plus fréquente dans les deux cohortes (48,6 % des patients ACPA et 22,6 % des patients séquençage haut-débit). Cependant, la dysmorphie est une donnée difficile à évaluer et dépend grandement de l'expérience du clinicien (neuropédiatre, généticien...), et il n'est pas étonnant de constater une telle différence de proportion entre les deux cohortes.

## 2. Implication des variations génétiques dans le TSA

Un total de 10 variants nucléotidiques dans 10 des gènes différents et de 19 CNVs dont 13 situés dans des loci différents ont été mis en évidence dans cette étude comme étant responsables d'une partie ou de la totalité du phénotype présenté par les patients.

Ainsi, parmi ces CNVs, certains sont retrouvés de manière récurrente dans les populations d'individus présentant un TNDs et notamment un TSA. Il s'agit notamment de la délétion 15q11.2, la délétion 15q13.3, la délétion 2p16.3 (délétion de la *NRX1*), ou encore les microdélétions/microduplications 16p11.2 (87,120). Dans notre étude, les remaniements de la région 16p11.2, ont notamment été mis en évidence chez 6 patients ayant bénéficiés d'une ACPA (soit 33 % des diagnostics positifs de l'ACPA) et chez un patient ayant bénéficié d'un séquençage haut-débit. Les délétions de cette région sont retrouvées chez environ 0,5 % des individus avec un TSA alors que les duplications sont retrouvées chez environ 0,25 % d'entre-deux (162), ce qui en fait un des remaniements les plus fréquemment retrouvé dans les cohortes de TSA (118,178,179). Des microremaniements du chromosome 15 (retrouvés chez deux individus de notre étude) sont aussi fréquemment associés aux TNDs et au TSA, notamment la délétion 15q11.2 (BP1-BP2) (159) et surtout la délétion 15q13.3 (BP4-BP5) (160). Cependant, bien que ces CNVs soient associés au risque de développer un TSA, leur expressivité et leur pénétrance est variable.

Parmi les CNVs pathogènes retrouvés, tous ont été identifiés une seule fois dans notre cohorte de patients et la majorité est responsable de troubles du neurodéveloppement syndromiques. Si la présence d'un TSA ou de traits autistiques peut faire partie des manifestations cliniques rencontrées dans ces syndromes, la prévalence du TSA n'est pas toujours connue (exemple : la délétion 9p24.3 responsable du syndrome d'Alfi), soit parce que le nombre de patients

décrits est trop faible, soit parce qu'aucune étude n'a investigué cet aspect du syndrome. Ainsi, dans notre cohorte, on retrouve des CNVs connus pour être des causes génétiques fréquentes de TSA, c'est le cas de la microdélétion 22q13.3 responsable du syndrome de Phelan-Mcdermid dans lequel plus de 50 % des patients présentent un TSA (77). Au contraire, dans certains syndromes microdélétionnels/microduplicationnels retrouvés, le TSA n'est pas une manifestation clinique majeure, comme c'est le cas par exemple du syndrome de Di-George (microdélétion 22q11.2) dans lequel un TSA est rapporté chez 15 à 20 % des individus (166). Néanmoins, parmi l'ensemble des CNVs pathogènes retrouvés, seule la délétion 16p13.3 (syndrome ATR-16), responsable d'une DI syndromique, n'a jamais été impliqué dans le TSA. En effet, à notre connaissance, aucun diagnostic de TSA ou de traits autistiques n'a été rapporté chez les patients porteur de ce syndrome à ce jour (180). Cependant, compte tenu du faible nombre de patients décrits dans la littérature, il est probable que le phénotype de TSA n'ait pas encore été rapporté.

A propos du séquençage haut-débit, la totalité des 10 gènes retrouvés mutés chez les patients, est référencé dans la base de données de la Simons Foundation Autism Research Initiative (SFARI) comme étant impliquées dans les TSA et ils ont tous, par ailleurs, déjà été rapportés chez des patients présentant un TSA. Cependant, si ces gènes sont tous responsables de syndromes génétiques pouvant avoir comme manifestations cliniques un TSA, la proportion d'individus avec un TSA dans ces syndromes est par ailleurs hétérogène. Ainsi, dans certains syndromes, un TSA est fréquemment retrouvé chez les patients. C'est le cas du syndrome Cornelia de Lange, lié à des mutations dans le gène *NIPBL*, pour lequel un TSA est décrit chez 42 à 62 % des individus (167). De la même manière, 50 à 80 % des patients porteurs d'une mutation dans le gène *SYNGAP1* présentent un TSA (170). De manière intéressante, une étude à récemment défini 102 gènes associés à un risque important de TSA, et, parmi ces gènes,



figure 4 gènes retrouvés mutés dans notre étude : *SYNGAP1*, *WAC*, *FOXP1*, *SETD5* (115). Par ailleurs, pris indépendamment, chaque gène est responsable de moins des 1 % des causes monogénique de TSA.

Au total, bien que les gènes et les CNVs retrouvés dans notre étude soient associés au TSA, aucun n'est responsable exclusivement de TSA. Ils peuvent en effet tous entraîner d'autres TNDs et/ou l'apparition de malformations, le TSA n'étant, la plupart du temps, qu'une des manifestations cliniques de la pathologie génétique. Un article récent est en faveur de cette hypothèse de la non-existence de gènes spécifiques de l'autisme. En effet, aucun gène n'a été décrit exclusivement chez des sujets avec un TSA sans autres TNDs comme la DI. L'étude de Coe *et al.*, n'a pas mis en évidence, parmi les 253 gènes étudiés, de gènes exclusivement impliqués dans l'autisme. Même si certains gènes semblent être plus représentés dans les cohortes de patients autistes (exemple : *CHD8*, *SHANK3*), et donc plus à risque de TSA, ces derniers sont quand même rapportés dans des cohortes de patients présentent un autre TND (DI, épilepsie) (115,134,136).

### **3. Rendement diagnostique global et spécifique pour chaque population de TSA**

#### **3.1. Rendements diagnostiques de l'ACPA**

Dans notre étude, la réalisation d'une ACPA chez des patients ayant des traits autistiques ou un TSA a permis de mettre en évidence un CNV pathogène ou un PIEV chez 18 d'entre-deux, soit un rendement diagnostique global de 5,6 %. Ce taux de diagnostic se situe dans la moyenne des résultats obtenus par d'autres études, le rendement diagnostique allant de 3 à

10 % en fonction de la population de patients TSA étudiée (syndromiques, non-syndromique, avec DI, sans DI...) et de la taille des effectifs (118,119,141–144,148,150,151,181–185).

Notre étude reposant sur des données cliniques obtenues de manière rétrospective, nous nous sommes basés sur la présence de traits autistiques pour sélectionner notre population d'étude, mais nous n'avons pas de renseignement spécifique sur la présence ou non d'un diagnostic formel de TSA chez les patients. Cependant, dans la littérature, les populations de patients TSA étudiées sont également très hétérogènes. Tout d'abord, sur le plan du diagnostic du TSA, si certaines études précisent les outils (ADI-R, ADOS) et critères (DSM-IV ou DSM-5) utilisés pour le diagnostic du TSA chez leurs patients (118,119,142–144,148,181,184) d'autres ne le font pas (150,182). Cette hétérogénéité se retrouve également dans la description du phénotype complet des individus. En effet, si certaines études ont analysé des populations de TSA spécifiques (exemple : TSA sans DI (148), la majorité d'entre-elles ont étudié des populations hétérogènes sur le plan clinique, avec, dans une même cohorte, des individus présentant un TSA isolé ou bien associée à d'autres manifestations cliniques (DI, épilepsie, microcéphalie, macrocéphalie, dysmorphie...) (118,119,141,142,144,150,181,182,184).

Ainsi, si notre rendement diagnostique global, au sein d'une population de patients TSA hétérogènes sur le plan clinique, est en accord avec les données retrouvées dans la littérature, nous avons également démontré des différences de taux de diagnostic après stratification des patients en 4 populations selon le type de TSA (isolé ou associé à d'autres manifestations cliniques). En effet, chez les patients présentant un TSA isolé, il a seulement été mis en évidence deux PIEVs, soit un rendement diagnostique de 3,5 %. Le rendement diagnostique étant plus élevé (soit 5,2 %), lorsque l'analyse était réalisée chez des individus présentant un TSA

associé à d'autres anomalies du développement neurologique (groupe 2), avec la mise en évidence de deux PIEVs et d'un CNVs pathogène. Ce taux de diagnostic étant encore plus élevé (soit 8,6 %), si ce type de TSA associé en plus des malformations ou une dysmorphie faciale, avec la mise en évidence de six PIEVs et de sept CNVs pathogènes. De manière intéressante, on peut remarquer que si les PIEVs étaient mis en évidence dans tous les groupes de TSA (sauf le groupe 3), les CNVs pathogènes étaient eux majoritairement retrouvés chez les patients présentant un TSA associant une anomalie du développement neurologique et des caractéristiques malformatives ou dysmorphique, au profit des PIEVs. Ce résultat était attendu étant donné que la totalité de ces CNVs pathogènes sont responsables de pathologies syndromiques (exemple : délétion 22q13.3 et syndrome de Phelan-Macdermid).

De manière surprenante, aucun diagnostic moléculaire n'a été réalisé chez les patients présentant un TSA avec une malformation et/ou une dysmorphie sans anomalie du développement neurologique (groupe 3) (n=57). Une des hypothèses pourrait être une mauvaise caractérisation phénotypique des patients comme une mauvaise appréciation de la dysmorphie qui a pu être surévaluée (présente chez n=37/57 individus de ce groupe) ou la présence de malformations mineures, qui ne permettent pas de définir un cadre syndromique.

Au total, ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature même si seulement quelques études ont se sont spécifiquement intéressée au rendement diagnostique de l'ACPA en fonction du type de TSA et ce en stratifiant les patients de plusieurs manière : soit en distinguant les patients présentant TSA dit syndromique de ceux présentant un TSA non-syndromique (selon la définition évoquée dans l'introduction) (150,151), soit en distinguant les patients avec un TSA associé à la DI ou non (142) ou bien en définissant des groupes de

TSA selon des critères morphologiques (143). Dans toutes ces études, le taux de diagnostic était plus élevé chez les patients ayant un TSA non isolé. Par exemple, dans une étude de 2015, l'équipe de Tammimies *et al.*, a analysé le rendement de l'ACPA chez 258 individus avec un TSA en catégorisant les patients selon la complexité phénotypique et morphologique du TSA. Ils ont ainsi défini 3 sous-populations (selon un score morphologique basé sur la présence d'anomalies physiques mineures et d'anomalies congénitales majeures) : un TSA essentiel, un TSA équivoque et un TSA complexe. Ils ont montré que le groupe des individus avec un TSA complexe avait significativement plus de diagnostics positifs par rapport au groupe du TSA essentiel (soit 24,5 % vs 4,2 %). De manière intéressante, chez les individus ayant un TSA essentiel sans DI, le rendement diagnostique était encore plus faible (143). Si cette stratification des patients était différente de la nôtre, nos résultats peuvent quand même être corrélés dans une certaine mesure. En effet, notre taux de diagnostic étant également plus important dans le groupe de patients pour qui le TSA était associé à une anomalie du développement neurologique et des particularité morphologiques (qu'on pourrait considérer comme le groupe TSA complexe).

De plus, une étude récente de 2019, a également montré que le taux de diagnostic était plus élevé chez les individus présentant un TSA associé à des particularités dysmorphiques ou malformatives. Par ailleurs, l'ensemble des individus chez qui a été mise en évidence un CNV pathogène avait également une DI (151).

Enfin, une étude récente retrouve également un taux de diagnostic de l'ACPA plus élevé quand l'analyse a été réalisée chez des patients présentant un TSA syndromique (7,4 %) par rapport à ceux présentant un TSA isolé (2,8 %). Le taux de diagnostic étant cependant nul dans les groupes TSA et épilepsie, et TSA et micro-macrocéphalie, mais les effectifs analysés étaient

faibles ( $n=12$  et  $n=14$ )(150). Ce point mettant en lumière une limite non-négligeable de ce type d'étude : le nombre de patients TSA dans chaque sous-population est souvent petit. En effet, si le nombre total de patients peut être élevé (143,150), le nombre de patients et donc le nombre de diagnostics positifs dans chaque sous-population de TSA après stratification est beaucoup plus faible ce qui entraîne une limite non-négligeable à la réalisation d'analyses statistiques robustes et à la détermination de rendements diagnostics fiables pour chaque population. C'est le cas dans notre étude, où l'on retrouve 57 individus dans les groupes 1 et 3, 58 dans le groupe 2 et 151 dans le groupe 4, mais surtout un nombre très faible de diagnostics positifs dans chaque groupe (respectivement  $n=2$ ,  $n=3$ ,  $n=0$  et  $n=13$ ).

### **3.2. Rendements diagnostiques par séquençage haut-débit d'un panel de gènes**

L'analyse par séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans les TNDs dans une population de patients ayant reçu un diagnostic formel de TSA a permis de mettre en évidence 9 variants pathogènes ou probablement pathogènes et 2 facteurs de susceptibilité aux TNDs chez 11 individus, soit un rendement diagnostique global de 17,2 %. Ce rendement diagnostique est comparable à ceux de la littérature, avec même un rendement supérieur à celui d'autres études ayant réalisées une analyse par panel de gènes (taux de diagnostic très variable entre 3,5 et 17 %) (147,148,181,186). Cette variabilité du rendement diagnostique étant probablement dû, en partie, à la différence du nombre de gènes inclus dans les panels de gènes utilisés, de 74 gènes (147) à 358 gènes (186), mais également, comme pour l'ACPA, à l'hétérogénéité phénotypique des populations d'individus TSA étudiés (TSA syndromique, non-syndromique, isolé). Si on s'intéresse par ailleurs au rendement diagnostique de l'exome dans les populations de patients TSA, on retrouve un rendement diagnostique entre 3,7 et 25,8 %, ce taux dépendant grandement, là encore, du type de population de TSA analysée

(142,143,145,146,150,184,187). Deux récentes méta-analyses (de 103 études et de 30 études), ont défini le rendement des analyses génétiques par séquençage haut-débit (panel de gènes, exome et génome) dans les TNDs et notamment le TSA. La première méta-analyse s'est focalisée sur 5 études et a montré que le séquençage de l'exome a un rendement diagnostique de 16 % chez les individus présentant un TSA (168). La deuxième méta-analyse de 14 études, dans lesquelles un séquençage haut débit (par panel de gènes et exome) a été réalisé, a montré un rendement diagnostique de 17,1 % dans le TSA (188).

Comme pour l'ACPA, nous avons également montré des différences de rendement diagnostique du séquençage haut-débit selon le groupe de TSA. Cependant, étant donné les faibles effectifs dans chacun des 4 groupes (n=26 dans le groupe 1, n=12 dans le groupe 2, n=4 dans le groupe 3 et n=20 dans le groupe 4), nous n'avons pas pu définir de rendement diagnostique spécifique à chacun d'eux. Par ailleurs, de manière intéressante, aucun diagnostic moléculaire n'a été réalisé chez les patients présentant un TSA isolé, alors qu'il s'agissait du groupe avec le plus de patients. Au contraire, lorsque le TSA était associé à d'autres manifestations cliniques (groupe 2, groupe 3, groupe 4), le nombre de diagnostics positifs augmentait et malgré nos faibles effectifs, nous avons mis en évidence au moins un variant pathogène ou probablement pathogène dans chacun de ces groupes. Le nombre de diagnostics positifs le plus élevé étant dans le groupe 4 (TSA s'inscrivant dans un cadre malformatif associé à une anomalie du développement neurologique) avec 8 diagnostics positifs sur 20 patients.

L'ensemble de ces résultats est cohérent avec les données de la littérature. De la même manière que pour l'ACPA, si la stratification de nos patients en fonction du type de TSA est différente de celle réalisée dans d'autres études la littérature, le rendement du séquençage

haut-débit (par panel de gènes ou exome) est d'autant meilleur quand le TSA est associé à d'autres comorbidités. Par exemple, dans l'étude de Tammimies *et al.*, évoqué auparavant, le rendement diagnostique par exome était significativement plus élevé dans le groupe des individus ayant un TSA complexe ou équivoque par rapport au groupe TSA essentiel ( $n=4/24$  et  $n=2/7$  contre  $n=2/67$ ) mais les effectifs par groupes étaient faibles et comparable à ceux de notre étude (143). Dans l'étude de Zhou *et al.*, le taux de diagnostic par panel de gènes était également plus important chez les patients avec un TSA syndromique (3,5 %), par rapport au TSA non-syndromique (1 %) (186). De plus, dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de variant pathogène chez les patients présentant un TSA isolé. Ce résultat est également cohérent avec les données dans la littérature, le taux de diagnostic par séquençage haut-débit dans le TSA isolé est très faible, se situant entre 0 et 3,7 % (150,187). Même s'il n'est pas exclu que l'absence de diagnostic moléculaire dans ce type de TSA soit dû au faibles effectifs analysés (exemple :  $n=32$  dans l'étude de Granero *et al.* (150).

Par ailleurs, si cette étude a permis de confirmer l'intérêt de l'ACPA et du séquençage haut-débit par panel de gènes dans le diagnostic génétique des patients avec un TSA, il faut toutefois noter que dans la littérature, le rendement de ces analyses reste plus faible que dans d'autre TNDs comme la DI. En effet, l'analyse par ACPA dans la DI retrouve un diagnostic positif chez 10 à 20 % des individus (185,189,190), tandis que l'analyse par séquençage haut-débit (panel de gène, exome et génome) retrouve un diagnostic positif dans 20 à 40 % des cas (188,191–194), soit des taux de diagnostic presque deux fois plus élevé que dans le TSA. Cela pourrait notamment s'expliquer par la différence d'architecture génétique entre les deux conditions, puisque l'on retrouve plus de formes monogéniques et d'évènements génétiques uniques dans la DI que dans le TSA.

#### **4. La problématique des facteurs de susceptibilité aux TNDs (PIEVs)**

Les facteurs de susceptibilités aux TNDs ou PIEVs représentent une part importante des diagnostics positifs réalisés dans notre étude. En effet, un total de 11 CNVs type PIEVs et un SNV type PIEV, ont été mis en évidence (soit 56 % des résultats de la cohorte ACPA et 18 % des résultats de la cohorte séquençage haut-débit). Ce taux élevé de diagnostic de PIEVs est aussi retrouvé dans d'autres études de la littérature ayant évalué le rendement de l'ACPA dans les TNDs et notamment le TSA. Ces PIEVs peuvent être mis en évidence chez des patients présentant un TSA plus ou moins complexe (141–144,150,181,184). Par exemple, dans une étude de 2019, sur les 13 diagnostics positifs réalisés dans une population de 439 patients TSA, huit étaient des PIEVs, soit 61% des résultats. Ce taux est donc comparable à ce que nous avons retrouvé dans notre étude. Par ailleurs, comparativement à nos résultats ces PIEVs ont été mis en évidence à la fois chez des patients avec un diagnostic de TSA décrit comme isolé (sans renseignement sur la présence ou l'absence de DI) et chez des patients avec un TSA considéré comme syndromique (150).

Les caractéristiques de ces facteurs de susceptibilité sont, leur pénétrance incomplète et/ou leur expressivité variable. En effet, ces PIEVs peuvent être mis en évidence chez des individus ayant un phénotype de troubles neuro-développementaux variable, souvent aspécifique (DI de sévérité variable, TDAH, épilepsie...), même si certains sont plus fréquemment associés à des phénotypes plus spécifiques (obésité dans la délétion 16p11.2). Cette variabilité du phénotype peut être observée dans notre étude. En effet, les cinq patients porteurs d'une délétion 16p11.2 présentaient tous un phénotype différent (certains ayant un TSA isolé, d'autre un TSA avec DI et d'autre un TSA plus complexe associant des caractéristiques malformatives). Par ailleurs, ces PIEVs peuvent être hérités d'un parent asymptomatique, ce



qui rend leur interprétation encore plus difficile. Dans notre étude, sept PIEVs étaient hérités d'un parent, toujours asymptomatique (quand l'information sur le phénotype est disponible) et quatre étaient *de novo*. Par conséquent, si ces PIEVs peuvent contribuer au phénotype du patient, il est toutefois difficile de déterminer la part de leur implication dans l'ensemble du phénotype, surtout quand celui-ci est plus complexe (autres anomalies en plus du TND) et si le PIEV est hérité d'un parent complètement asymptomatique (après réévaluation clinique de celui-ci). Si certains patients de notre cohorte présentaient un phénotype pouvant être potentiellement expliqué par la présence d'un PIEV, comme c'est le cas du patient P38-ACPA porteur d'une délétion 16p11.2, héritée de sa mère et ayant pour phénotype un TSA avec DI et une obésité, l'absence d'analyses génétiques complémentaires chez ce patient ne permet toutefois pas d'éliminer totalement l'implication d'un potentiel « double hit » génétique dans le phénotype. D'autres patients avaient d'ailleurs un phénotype plus complexe ne pouvant *a priori* pas être expliqué par la seule présence du PIEV, comme c'est le cas du patient P33-NGS chez qui a été également mis en évidence une délétion 16p11.2 *de novo*, et qui présente un TSA associé à une DI, mais aussi une tétralogie de Fallot. Si le TSA et la DI pouvaient être expliqués, au moins en partie par la présence du PIEV, celui-ci ne permettait pas d'expliquer la cardiopathie complexe.

Par conséquent, dans le cas où le clinicien considèrerait que le PIEV ne permet pas d'expliquer l'ensemble du phénotype de son patient, une poursuite des analyses génétiques doit donc être réalisée. C'est ce qui a notamment été réalisé chez deux patients de la cohorte ACPA (P319-ACPA et P39-ACPA) porteurs d'un PIEVs et qui ont bénéficié d'une poursuite des analyses génétiques par la réalisation d'un panel de gènes impliqués dans les TNDs ou d'un exome. Dans les deux cas, il a été considéré que le PIEV ne permettait pas d'expliquer l'ensemble du tableau clinique du patient ou bien que le tableau clinique était trop sévère

pour être uniquement causé par le PIEV. Pour l'individu P319-ACPA, porteur d'une délétion en 2p16.3, emportant le gène *NRXN1*, hérité de sa mère asymptomatique, qui présentait un TSA avec une DI modéré, une hypotonie et une dysmorphie faciale, le panel de gènes n'a pas permis de mettre en évidence de nouveau variant (il a seulement retrouvé la délétion du gène *NRXN1*). Pour le patient P39-ACPA chez qui avait été mis en évidence une délétion 15q11.1, hérité de son père asymptomatique, et qui présentait un TSA avec une DI sévère, des accès d'hyperventilation et une cryptorchidie, l'exome a permis de mettre en évidence un variant de classe 5 dans le gène *SLC6A1* permettant d'expliquer l'ensemble de son phénotype. Dans ce cas, la part de la contribution de la délétion 15q11.1 au phénotype est difficile à déterminer.

Au total, si ces PIEVs peuvent être considérés comme contribuant au phénotype neurodéveloppemental et donc au TSA chez les patients, la prédiction de leur participation dans le phénotype est très difficile à déterminer, et leur pathogénicité peut être influencée par un deuxième événement génétique (double hit) ou non (environnement...), pas toujours recherché et/ou difficile à mettre en évidence et à interpréter. Contrairement à des CNVs ou SNVs clairement pathogènes dont la pénétrance est complète, l'interprétation de ces PIEVs reste donc très difficile bien qu'ils constituent une part importante des diagnostics d'ACPA chez les individus présentant un TSA dans notre étude mais aussi dans la littérature (141–144,148,184,185). Il est donc indispensable de caractériser de manière précise le phénotype des individus afin de décider ou non de la poursuite des analyses en cas de mise en évidence d'un PIEV.

Une autre problématique amenée par la découverte de PIEVs est celle du conseil génétique. En effet, la nature souvent héritée du CNV et sa pénétrance ainsi que son expressivité variable

rendent le conseil génétique difficile pour la famille. Un diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire ne pouvant pas être envisagé.

## **5. Proposition d'une stratégie de diagnostic génétique dans le TSA**

Ce travail et les données de la littérature montrent que l'hétérogénéité clinique des patients avec un TSA est un facteur important à prendre en compte pour la réalisation analyses génétiques. Nos résultats montrent en effet qu'une évaluation médicale approfondie et complète des individus présentant un TSA est indispensable pour identifier les patients les plus à même de bénéficier d'analyses génétiques.

Que ce soit pour l'ACPA ou du séquençage haut-débit, les rendements diagnostique étaient plus élevés chez les patients présentant un TSA non isolé. Cela suggère donc que des analyses génétiques sont à réaliser préférentiellement chez les patients présentant un TSA associé à d'autres signes cliniques comme des anomalies du développement neurologique (notamment une DI), des malformations ou bien une dysmorphie et qu'en l'état actuel des connaissances, une étude génétique ne semble pas justifiée chez les patients avec un TSA isolé sans DI (hormis la réalisation d'une recherche d'X-fragile chez un garçon).

Il se pose cependant la question de l'évaluation de l'efficacité intellectuelle. En effet, si la DI est définie par un  $QI < 70$ , nous avons montré dans notre étude que deux patients porteurs de variants pathogènes dans des gènes associés aux TNDs avait des QI supérieur à 70, mais bien inférieur à 100 (QI à 81 et 82, zone moyenne faible à limite) avec des fonctionnements adaptatifs diminuée. Dans ce cas, l'évaluation clinique approfondie à la recherche de comorbidités et l'expérience du praticien joue un rôle important dans la stratégie d'exploration génétique de ces individus.

Un article récent de Robert *et al.*, avait proposé une stratégie de diagnostic hiérarchique basée sur la distinction de deux types de TSA, soit syndromique (TSA associé à une dysmorphie et/ou des malformations et/ou une épilepsie symptomatique et/ou une DI sévère) soit non syndromique (TSA associé à une DI légère ou modérée ou une efficacité intellectuelle normale, sans autres signes autres que des crises d'épilepsie) (87). A travers cette étude, nous proposons de stratifier les patients TSA en 4 groupes, non plus basé uniquement sur la présence d'élément syndromique ou non mais également en définissant une nouvelle catégorie, celle des TSA isolé et sans DI. Cette stratégie de diagnostic est détaillée dans la figure 16. Bien entendu, cette approche peut être discutée en fonction de l'évolution clinique du patient et de son développement intellectuel, des comorbidités pouvant apparaître avec le temps.

Concernant le type d'analyse à réaliser, si l'ACPA reste l'analyse de première intention (dans le cadre d'un TSA non isolé, c'est-à-dire avec une anomalie du développement neurologique et/ou une dysmorphie/des malformation), la réalisation du panel de gènes impliqués dans les TNDs peut également être discutée en première intention étant donné la possibilité de détecter les CNVs récurrents avec cette technique. De plus, le séquençage ciblé par panel de gènes a toujours sa place actuellement en première intention ou en seconde intention (après une ACPA négative), étant donnée ses avantages par rapport aux analyse pangénomiques (exome et génome), que ce soit en matière de coût (même si l'évolution des techniques a considérablement fait diminuer le coût des analyses pangénomique), de disponibilité, de taux de couverture (qui est plus important) mais également en matière d'interprétation. De plus, l'analyse des résultats des études sur le séquençage de l'exome dans le TSA montrent que de nombreux variants pathogènes identifiés par exome se trouvent dans des gènes présents sur notre panel actuel (*DYRK1A, ADNP, POGZ, SHANK3, PTEN...*) (143,145,146). L'exome et le

génomique sont par ailleurs en cours d'évaluation dans la pratique courante sur le territoire national et compléteront l'offre diagnostique dans les années à venir.

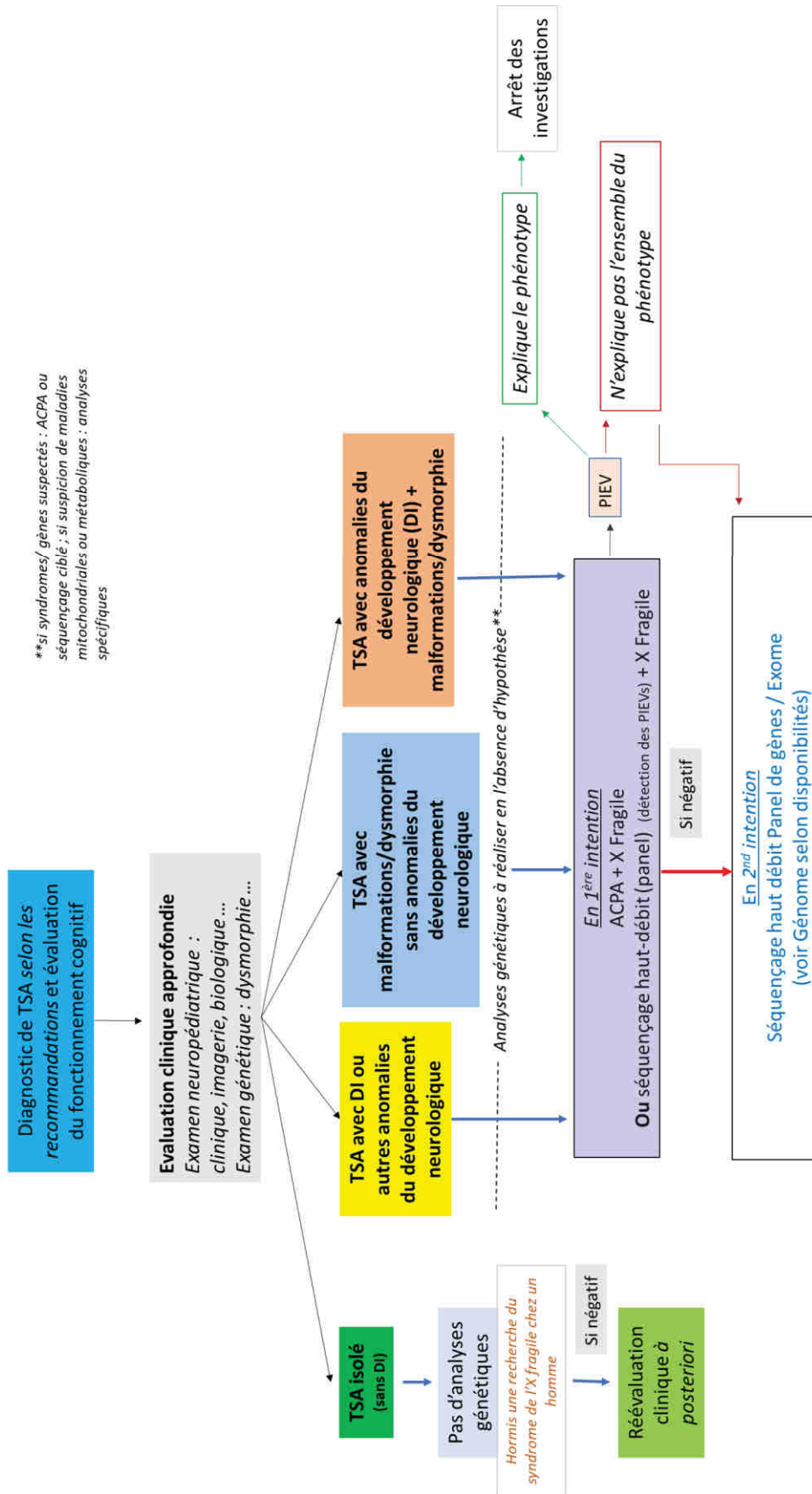


Figure 16 - Proposition d'une stratégie de diagnostic pour la recherche d'une cause génétique dans le TSA.

Enfin, de manière intéressante, le TSA est inclus dans les pré-indications du plan France Médecine Génomique. Conscient de la complexité de l'architecture génétique des TSA, la préindication propose de se concentrer sur « les troubles du spectre autistiques ou troubles précoces du neurodéveloppement, sans déficience intellectuelle, de formes monogénique ». Aucune information sur les facteurs orientant vers une suspicion de forme monogénique n'est cependant précisée. Notre étude répond en partie à la question, en montrant que les formes plus complexes de TSA sont enrichies en formes monogéniques (ou impliquant une seule anomalie génétique) par rapport au forme isolée de TSA « classique ».

## 6. Limites de l'étude

Ce travail comporte cependant des limites.

Tout d'abord, comme mentionné précédemment, peu de patients ont été inclus dans la cohorte de patients ayant bénéficié d'un séquençage haut-débit et après stratification, le nombre de patients dans chaque groupe était trop faible pour déterminer un rendement diagnostique, mais nous avons montré une tendance. D'autres études avec des effectifs plus importants seraient nécessaires pour valider nos données.

Par ailleurs, les deux cohortes de patients (ACPA et séquençage haut-débit) n'étaient pas comparables en matière de population, raison pour laquelle nous n'avons pas pu comparer leur taux de diagnostic. En effet, les données cliniques des individus ayant bénéficié d'une ACPA ont été recueillies rétrospectivement par l'étude des fiches de renseignement cliniques, remplis lors de la prescription de l'ACPA. Sur cette fiche, les données concernant la symptomatologie autistique étaient très pauvres, les prescripteurs peuvent seulement renseigner la présence ou l'absence de « *troubles autistiques* », or ce terme peut désigner à la

fois des traits autistiques et un TSA diagnostiqué selon les recommandations. Il est donc très probable que des patients considérés comme ayant des troubles autistiques n'aient pas eu de diagnostic de TSA.

Tout comme le TSA, l'évaluation de la DI chez la majorité des patients a probablement été réalisée principalement selon une appréciation clinique et non à l'aide de tests psychométriques. Il n'est donc pas exclu que certains patients décrits avec une DI n'en ait pas et vice-versa. D'autant plus que le TSA et la DI sont deux entités cliniques ayant des similarités comme nous l'avons vu en introduction et le diagnostic de TSA dans un contexte de DI modérée et surtout sévère est parfois difficile (52). De la même manière, l'évaluation clinique des patients ayant bénéficié d'une ACPA était beaucoup plus hétérogène et non-standardisée puisque l'examen clinique a été réalisé par de nombreux praticiens (huit prescripteurs différents) de différentes spécialités (neuropédiatres ou généticiens), et le remplissage des fiches de renseignements cliniques ayant également pu être réalisé par une autre personne que celui qui a réalisé l'examen clinique du patient.

Au contraire, les patients issus de la cohorte de séquençage haut-débit ont été évalués de manière standardisée, et ils ont tous un diagnostic formel de TSA posé par un clinicien expérimenté, selon les recommandations du DSM-5 (ou du DSM IV). L'évaluation clinique et le recueil des signes cliniques de ces patients ont également été réalisés par un nombre limité de praticiens (deux au maximum), limitant ainsi l'hétérogénéité dans les résultats.

Il existe également un biais de recrutement, car si les patients de la cohorte séquençage haut-débit ont bénéficié d'analyses génétiques dans le cadre de leur TSA, ce n'est pas forcément le cas des patients de la cohorte ACPA pour lesquels le signe TSA/traits autistiques n'était pas nécessairement la manifestation clinique ayant motivé la réalisation d'analyses génétiques.



Par ailleurs, cette étude s'est concentrée sur le rendement diagnostique des analyses génétiques, c'est-à-dire sur le taux de variations génétiques (CNVs et SNVs) pouvant expliquer une partie ou la totalité du phénotype (variations classe 4, 5 ou PIEVs). Nous avons donc décidé de ne pas comptabiliser les variations de signification inconnue (VOUS), contrairement à ce qui a pu être fait dans d'autres études (141,183). Il faut toutefois noter que ces VOUS représentaient une part importante de nos résultats que ce soit pour l'ACPA (8,3 %) ou pour le séquençage haut-débit (n=10/64). Notre étude étant une analyse rétrospective, nous n'avons pas réinterprété les VOUS au regard de la littérature actuelle, or, les résultats recueillis s'étendent sur cinq ans. Il n'est donc pas exclu que certains des CNVs décrits initialement comme VOUS aient été reclassés comme bénin ou pathogène depuis. Il pourrait donc être intéressant de réanalyser ces VOUS pour voir si le rendement diagnostique des analyses peut être modifié.

## PARTIE 2

Dans cette deuxième partie de ma thèse, j'ai effectué le travail inverse à celui réalisé dans la partie 1, en recherchant la présence de TSA et plus généralement en déterminant le phénotype comportemental de deux syndromes génétiques responsables de trouble du neurodéveloppement : le syndrome DYRK1A et le syndrome de Wiedemann-Steiner. Ce travail a donné lieu à un article en français qui est présenté ci-dessous :

**Titre** : Comparaison du phénotype comportemental du syndrome DYRK1A et du syndrome de Wiedemann-Steiner

**Auteurs** : Benjamin Durand<sup>1</sup>, Élise Schaefer<sup>1</sup>, Carmen Schröder<sup>2</sup>, Amélie Piton<sup>3</sup>, Romain Coutelle<sup>2</sup>

**Affiliations** : <sup>1</sup>Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France, <sup>2</sup>Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France, <sup>3</sup>Unité de Génétique Moléculaire, IGMA, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France

**Mots-clés** : *phénotype comportemental, TSA, syndrome de Wiedemann-Steiner, syndrome DYRK1A*

## **Résumé**

**Introduction.** Le syndrome DYRK1A et le syndrome de Wiedemann-Steiner sont deux syndromes génétique responsables de troubles du neurodéveloppement. Les données de la littérature montrent une prévalence élevée de TSA dans le syndrome DYRK1A. Bien que leur phénotype clinique ait largement été décrit, leur phénotype comportemental n'a jamais été étudié de manière systématique et à l'aide d'outils d'évaluation standardisés. Dans cette étude, nous avons caractérisé le phénotype comportemental et notamment la présence de trouble du spectre de l'autisme (TSA) et la symptomatologie autistique dans ces deux syndromes.

**Méthodes.** Nous avons récolté de manière rétrospective les données relatives à l'histoire développementale, au diagnostic de TSA, au fonctionnement adaptatif, aux évaluations comportementales complémentaires (trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), troubles anxieux) et au profil sensoriel de 14 patients avec un syndrome DYRK1A et 21 patients avec un syndrome de Wiedemann-Steiner.

**Résultats.** Dans le groupe des patients avec un syndrome DYRK1A, le taux de diagnostic de TSA était de 57% (8/14) contre 24% (5/21) dans le groupe de patients avec un syndrome de Wiedemann-Steiner. Si cette différence n'était pas statistiquement significative, probablement due aux faibles effectifs, la symptomatologie autistique était significativement plus importante dans le groupe DYRK1A. Le langage était plus altéré chez les patients atteints du syndrome DYRK1A, avec une majorité d'entre eux n'ayant pas acquis un langage fonctionnel. De plus, l'exploration des phénotypes comportementaux (hors TSA) a mis en évidence une symptomatologie anxieuse plus importante dans le groupe Wiedemann-Steiner et davantage de signes de TDAH dans ce même groupe, et des profils sensoriels distincts dans

chacun des groupes. Enfin, la comparaison des profils des comportements adaptatifs a montré une hétérogénéité beaucoup plus importante dans le groupe Wiedemann-Steiner que dans le groupe DYRK1A.

**Conclusion.** Cette étude est une première description du phénotype comportemental des syndromes de Wiedemann-Steiner et de DYRK1A. Elle a permis de mettre en évidence les spécificités de chaque syndrome qui seront importantes à prendre en compte pour la prise en charge des patients.

## INTRODUCTION

Le syndrome DYRK1A (OMIM#614104) est un syndrome génétique de transmission autosomique dominant causé par des mutations perte de fonction dans le gène *DYRK1A* (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A) (OMIM\*600855) situé dans la région critique du syndrome de Down sur le chromosome 21 (21q22.13). Ce syndrome associe un retard global de développement, avec une déficience intellectuelle (DI) constante modérée à sévère, des troubles de développement du langage, une épilepsie, des troubles de la marche, des difficultés alimentaires, une microcéphalie, une épilepsie, des anomalies à l'IRM cérébral, un retard de croissance et une dysmorphie faciale (1–8).

Le syndrome de Wiedemann-Steiner (OMIM#605130) est également un syndrome génétique de transmission autosomique dominante causé par des mutations dans le gène *KMT2A* (lysine N-méthyltransférase 2A) (OMIM\*15955) situé sur le chromosome 11 (11q23). Les patients atteints de ce syndrome présentent une DI variable légère à sévère, associée à une hypotonie, une hypertrichose, une petite taille, des malformations congénitales (cardiaques, osseuses, cérébrales, ophtalmologiques) et une dysmorphie faciale (9–13).

Si les manifestations cliniques de ces deux syndromes sont maintenant davantage connues, les manifestations comportementales ont été peu rapportées à ce jour et rarement de manière standardisée. Dans le syndrome DYRK1A, des études de cas ou de cohortes de patients ont rapporté la présence de trouble du spectre de l'autisme (TSA), de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), de troubles anxieux et des comportements stéréotypés chez les patients avec une prévalence variable selon les articles (1,5–7,14,15). C'est le cas également dans le syndrome de Wiedemann-Steiner, où les mêmes types d'études descriptives ont rapportés la présence de TSA, de TDAH, de troubles anxieux

et de comportements agressifs chez les individus (10,13). Cependant, dans les deux syndromes, la majorité des études qui décrivent le comportement des individus ne précisent pas si leur classification est basée uniquement sur des observations cliniques ou si les patients ont bénéficié de diagnostic à l'aide de questionnaires et d'outils standardisés. Il est donc probable que les anomalies du comportement rapportées dans ces syndromes soient sous-estimées. À notre connaissance, dans le syndrome *DYRK1A*, seules deux études ont exploré la symptomatologie autistique sur des échantillons de patients en utilisant des outils de diagnostic standardisés (ADOS 2 et ADI-R) (14,15) mais aucune n'a explorée spécifiquement le phénotype comportemental étendu du syndrome (recherche spécifique de TDAH, de troubles anxieux, de troubles du comportement ou de troubles sensoriels). Au contraire, si dans le syndrome de Wiedemann-Steiner la nécessité d'investigations supplémentaires sur les manifestations comportementales des patients a déjà été évoquée par Baer *et al.* en 2018 (10), il n'existe à ce jour qu'une seule étude ayant évalué le phénotype comportemental du syndrome (recherche de TSA, étude de la symptomatologie anxieuse, des troubles attentionnels et des troubles dépressifs et émotionnels) à l'aide d'outils standardisés et recommandés, et seulement chez six patients (16).

Par ailleurs, les gènes *DYRK1A* et *KMT2A* figurent parmi les gènes les plus fréquemment retrouvés mutés dans les troubles du neurodéveloppement syndromiques (17,18), et sont considérés comme des gènes associés à la fois à la DI et au TSA (8,10,14,16). Néanmoins, le gène *DYRK1A* est retrouvé plus fréquemment muté dans les cohortes de patients avec TSA (19–23) que le gène *KMT2A* (21,24). *DYRK1A* est donc plutôt considéré comme un gène responsable de DI avec TSA (14,19), alors que *KMT2A* est plutôt considéré comme un gène responsable principalement de DI (10).

Afin d'étayer les résultats concernant le comportement des patients atteints de ces deux syndromes, leur phénotype comportemental doit être objectivé de manière standardisée à l'aide d'outils d'évaluation et de questionnaires adaptés. L'objectif de cette étude est donc de déterminer de manière rigoureuse le phénotype comportemental des syndromes de DYRK1A et de Wiedemann-Steiner en évaluant les profils de comportements adaptatifs des patients, la présence de TSA et la symptomatologie autistique, la symptomatologie TDAH et des troubles anxieux, les troubles du comportement et les troubles sensoriels, et de les comparer. Compte tenu des données de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que les symptômes autistiques seront significativement plus élevés dans le syndrome DYRK1A que dans le syndrome de Wiedemann-Steiner.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **Populations de l'étude**

Nous avons analysé les résultats des tests et questionnaires obtenus auprès de deux populations d'individus présentant une forme syndromique de trouble du neurodéveloppement. Ainsi, notre étude a inclus 14 patients français avec un diagnostic clinique et moléculaire de syndrome DYRK1A (groupe DYRK1A) et 21 patients français avec un diagnostic clinique et moléculaire de syndrome de Wiedemann-Steiner (groupe WSS) (Table S1). L'ensemble de ces patients a été recruté grâce à une collaboration entre des généticiens français de différents Hôpitaux Universitaires Français et via les groupes de soutien aux familles françaises de ces deux syndromes.



## Procédures

Nous avons réalisé, de manière rétrospective, un recueil de données relatives à l'histoire développementale, au diagnostic de TSA, au fonctionnement adaptatif, aux évaluations comportementales complémentaires et au profil sensoriel des patients. Les tests utilisés pour chaque domaine sont précisés ci-après.

Le calendrier des étapes du développement (c'est-à-dire l'âge des premiers mots, des premières phrases, et l'âge d'acquisition de la marche) a été obtenu via le questionnaire de l'ADI-R.

L'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (25) a été utilisé pour déterminer la présence de TSA chez les patients. Il s'agit d'un entretien semi-structuré standardisé couramment utilisé pour le diagnostic du TSA (chez les personnes verbales et non-verbales), sur la base des critères du DSM-IV (26). Les items de l'ADI-R explorent trois domaines : les anomalies qualitatives dans les interactions sociales réciproques (domaine A), les anomalies qualitatives dans la communication (domaine B) et les patterns de comportement restreints, répétitifs et stéréotypés (domaine C). Chaque item peut être coté de 0 à 3 : la cotation « 0 » signifie que le comportement n'était pas présent, la cotation « 2 » ou « 3 » doit être attribuée quand l'anomalie est présente et enfin, la cotation « 1 » signifie que le sujet a manifesté un comportement anormal mais pas suffisamment sévère pour justifier une cotation « 2 ». L'ADI-R est en faveur d'un diagnostic de TSA lorsque les scores dans les trois domaines (A, B et C) sont supérieurs aux seuils. Cet instrument présente une sensibilité et une spécificité élevées pour l'identification du TSA dans divers groupes, y compris les enfants présentant des troubles du développement, bien que ceux-ci soient plus faibles chez les enfants dont l'âge de développement est inférieur à 2 ans (25). Nous avons utilisé la validation française de l'ADI-R

(27). L'ADI-R nous a également permis de définir le niveau global du langage de chaque patient au travers de l'item 30 (utilisation fonctionnelle d'un langage spontané, écholalique ou stéréotypé, qui dans la vie quotidienne comprend des phrases de 3 mots ou plus avec au moins des verbes occasionnels, et qui sont compréhensibles pour les autres), si la cotation à cet item était « 1 » ou « 2 » le sujet était considéré comme non-verbal.

La sévérité des symptômes du TSA a été évaluée à l'aide du questionnaire Social Communication Questionnaire (SCQ) (28) dans sa version française (29). Ce questionnaire comporte 40 items (basés sur les questions de l'ADI-R), auxquels il faut répondre par oui (présence = 1 point) ou par non (absence = 0 point). Ces items sont regroupés en trois domaines comme dans l'ADI-R. Un score total supérieur à 15 est en faveur d'un TSA. Le SCQ présente une bonne validité concurrente avec l'ADI-R (25). Le SCQ dans sa forme Comportement actuel utilisé dans cette étude, explore le comportement de l'individu au cours des 3 derniers mois.

L'échelle de la Vineland Adaptive Behavioral Scales dans sa seconde édition (VABS-II) (forme entretien) (30) a été utilisée pour évaluer le comportement adaptatif des individus. Elle a été conçue pour mesurer le fonctionnement adaptatif dans quatre domaines : la communication, les aptitudes à la vie quotidienne, la socialisation et les aptitudes motrices (pour ce dernier domaine, uniquement pour les enfants de moins de 7 ans). Les scores des quatre domaines sont ensuite combinés dans le score composite du comportement adaptatif. Nous avons utilisé la validation française du VABS-II (31).

Les problèmes comportementaux hors TSA ont été étudiés à l'aide de l'Aberrant Behavior Checklist (ABC) (32), une échelle d'évaluation de 58 items utilisée pour identifier la présence d'un comportement inadapté dans cinq catégories : (1) irritabilité, agitation, pleurs, (2)

léthargie, retrait social, (3) stéréotypies gestuelles, (4) hyperactivité, indocilité et (5) discours inapproprié. Chaque item est scoré de 0 (ce n'est pas du tout un problème) à 3 (c'est un problème très important), un score plus élevé indiquant un problème plus grave. Cette échelle a été conçue pour les personnes présentant des troubles du développement et a déjà été utilisée chez des personnes atteintes de syndromes génétiques (33).

L'anxiété a été évaluée grâce à l'échelle Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED), dans sa version pour les parents (34,35) validée en français (36). Il s'agit d'un questionnaire de 41 items divisé en cinq domaines : trouble anxieux généralisé, trouble panique, anxiété de séparation, anxiété sociale et phobie scolaire. Un score total supérieur ou égal à 25 est en faveur d'un trouble anxieux.

Pour évaluer les symptômes d'inattention, de distractibilité, d'impulsivité et d'hyperactivité, l'échelle d'évaluation des parents Conners dans sa version avec 48 items (CPRS) (37) a été utilisée. Elle permet de rechercher la présence d'un TDAH grâce à l'index d'hyperactivité (indice TDAH), qui comprend 10 items. Le score de cette échelle est considéré comme en faveur d'un TDAH quand il est supérieur à 15.

Les troubles sensoriels ont été évalués à l'aide du Profil Sensoriel de Dunn dans sa version abrégée (Short Sensory profile, SSP) (38) et en français (39). Le SSP est un questionnaire de 38 items qui explore sept domaines sensoriels : sensibilité tactile, sensibilité au goût/à l'odorat, sensibilité au mouvement, hyporéactivité/ recherche de sensation, filtrage auditif, manque d'énergie/faible, et sensibilité visuelle/auditive. En fonction du score obtenu dans chaque domaine et au niveau du score final, le degré d'anomalie au niveau sensoriel de l'individu est considéré comme ayant une performance typique, une différence probable ou bien une

différence certaine (basé sur les percentiles de scores d'un large échantillon d'enfants sans handicap, n=561).

### **Analyses statistiques**

Nous avons utilisé le logiciel JAMOVI 1.8.4 (40) pour réaliser les analyses statistiques menées dans ce travail. Les participants ont été appariés sur l'âge et le sexe. Nous avons utilisé le test de Fisher (Fischer's exact test) pour les variables qualitatives et le test *U* de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les valeurs de *p* inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

### **Approbation éthique**

Cette étude rétrospective a été menée conformément aux normes éthiques. Un formulaire de non-opposition à participer à une recherche non interventionnelle rétrospective a été signé par les parents des participants (au moins l'un des deux). Le comité d'éthique des Facultés de Médecine, d'Odontologie, de Pharmacie, des Écoles d'Infirmières, de Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux a approuvé cette étude (CE-2021-41).

## **RESULTATS**

### **Caractéristiques des patients atteints du syndrome de Wiedemann-Steiner (groupe WSS)**

L'âge des patients WSS au moment de l'évaluation se situait entre 3,5 à 28,5 ans (âge moyen 5,8 ans). Sur les 21 patients, 12 étaient de sexe masculin (43%). Un retard de langage était retrouvé chez 13 patients sur 18 (72%), avec une majorité de patients considérés comme verbaux au moment de la réalisation des tests (18/21, 86%). 15 avaient un langage considéré comme normal pour l'âge, trois utilisaient des phrases courtes ou un langage inadapté pour

leur âge, deux utilisaient moins de 50 mots et enfin un seul n'avait pas encore acquis de langage. Sur le plan moteur, 16 patients (80%) présentaient un retard à la marche, avec une marche acquise en moyenne à 21,6 mois (Tableau 1).

Les compétences adaptatives dans les 3 domaines étudiés (communication, socialisation et vie quotidienne) étaient très hétérogènes dans le groupe WSS (Tableau 2, Figure 1, Figure S2). Les scores standards en vie quotidienne et socialisation s'étendaient, par exemple, de 20 à 98 (Tableau 2).

Concernant le phénotype comportemental, cinq patients WSS (24%) ont reçu un diagnostic de TSA à l'issue de la passation de l'ADI-R et parmi ces patients deux avaient un score SCQ en faveur d'un autisme d'intensité sévère (score SCQ  $\geq 22$ ). Huit patients WSS sur 21 (38%) ont obtenu un score à l'échelle de Conners en faveur d'un TDAH et huit patients sur 21 (38%) ont obtenu un score au questionnaire de la SCARED en faveur d'un trouble anxieux. Parmi les formes de troubles anxieux, cinq patients (24%) avaient un trouble panique, huit (38%) un trouble anxieux généralisé, 12 (57%) un trouble d'anxiété de séparation, quatre (19%) une anxiété sociale et trois (14%) une phobie scolaire. Concernant le profil sensoriel, trois patients WSS (14%) présentaient des particularités sensorielles tactiles avérées, trois (14%) avaient dans le quotidien une grande sensibilité au niveau proprioceptif dans la perception du mouvement, sept (33%) étaient dans la recherche de sensations, quatre (19%) présentaient des particularités avérées au niveau du filtrage auditif, 11 (52%) présentaient un manque d'énergie important dans la vie quotidienne et quatre (19%) présentaient des particularités sensorielles au niveau visuel et auditif avérées. Au total, sept patients WSS (33%) présentaient une différence avérée dans le profil sensoriel.

**Caractéristiques des patients atteints du syndrome DYRK1A (groupe DYRK1A)**

L'âge des patients DYRK1A au moment de l'évaluation se situait entre 5,6 à 35,8 ans (âge moyen de 8,0 ans). Sur les 14 patients, 8 individus étaient de sexe masculin (57%). Un retard de langage était retrouvé chez les 14 patients inclus, avec une majorité de patients considérés comme non-verbaux au moment des tests réalisés (10/14, 71%). Seulement quatre utilisaient des phrases courtes, neuf utilisaient moins de 50 mots et enfin un seul n'avait pas encore acquis de langage. Par ailleurs, cinq patients communiquaient par le langage signé ou la méthode Makaton (41) et trois utilisaient la méthode Picture Exchange Communication System (PECS) (42). Sur le plan moteur, 12 patients (85%) présentaient un retard à la marche, avec une marche acquise en moyenne à 25,8 mois (Tableau 1).

Les compétences adaptatives dans les 3 domaines étudiés (communication, socialisation et vie quotidienne) étaient globalement homogènes dans le groupe DYRK1A, les scores standards s'étendaient au maximum de 20 à 51 en socialisation (Tableau 2, Figure 1, Figure S2). Tous les patients ont obtenu des scores inférieurs à 70 dans les 3 domaines et présentaient donc une altération des comportements adaptatifs (Tableau 2).

Concernant le phénotype comportemental, huit patients DYRK1A (57%) ont reçu un diagnostic de TSA à l'issue de la passation de l'ADI-R et parmi ces patients, trois ont un score SCQ en faveur d'un autisme d'intensité sévère (score  $SCQ \geq 22$ ). Deux patients DYRK1A (14%) ont obtenu un score à l'échelle de Conners en faveur d'un TDAH et trois (21%) ont obtenu un score au questionnaire de la SCARED en faveur d'un trouble anxieux. Parmi les formes de troubles anxieux, cinq patients (36%) avaient un trouble panique, cinq (36%) un trouble d'anxiété de séparation, deux (14%) une anxiété sociale et un (7%) un trouble anxieux généralisé. Concernant le profil sensoriel, trois patients DYRK1A (21%) présentaient des particularités

sensorielles tactiles avérées, deux (14%) présentaient des particularités sensorielles au niveau du goût et de l'odorat avérées, un (7%) avait dans le quotidien une grande sensibilité au niveau proprioceptif dans la perception du mouvement, deux (14%) étaient dans la recherche de sensations, 11 (79%) présentaient un manque d'énergie important dans la vie quotidienne et deux (14%) présentaient des particularités sensorielles au niveau visuel et auditif avérées. Au total, six patients DYRK1A (54%) présentent une différence avérée dans le profil sensoriel.

### **Comparaison des groupes DYRK1A et WSS**

L'âge et le sexe ne différaient pas entre le groupe DYRK1A et le groupe WSS (respectivement  $p = 0.45$  et  $p = 1.00$ ). Les patients du groupe DYRK1A étaient davantage non-verbaux que ceux du groupe WSS ( $p = 0.001$ ). En ce qui concerne le développement moteur, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes, de même pour l'âge d'acquisition de la marche ( $p = 0.66$ ) et le nombre d'individus ayant présenté un retard moteur ( $p = 1.00$ ) (Tableau 1).

**Tableau 1. Caractéristiques des groupes DYRK1A et WSS.**

	Groupe DYRK1A n=14	Groupe WSS n=21	Comparaison des groupes	
			Tests statistiques	p-valeur
<b>Age (en année)</b>				
Moyenne (DS)	12,9 (8,0)	10,8 (5,8)	U=124	0.45
Fourchette	5,6 - 35,8	3,5 - 28,5		
<b>Sexe</b>				
Masculin	8 (57%)	12 (43%)	Fisher's exact test	1.00
Féminin	6 (43%)	9 (57%)		
<b>Langage</b>				
Retard de langage	14/14 (100%)	13/18 (72%)	Fisher's exact test	0.05
Verbal	4/14 (29%)	18/21 (86%)	Fisher's exact test	<b>0.001</b>
Non verbal	10/14 (71%)	3/21 (14%)		
<b>Type de langage</b>				
Pas de mots	1	1	/	/
<50 mots	9	2	/	/
Petites phrases (avec verbes)	4	3	/	/
Normal	0	15	/	/
<i>Méthode de communication alternative</i>				
Signes/MAKATON	5	/	/	/
PECS	3	/	/	/
<b>Développement moteur</b>				
Retard à la marche	12/14 (85%)	16/20 (80%)	Fisher's exact test	1.00
Age acquisition marche, Moyenne (mois)	25,8 mois (16-60)	21,6 mois (13- 32 mois)	U=127	0.66

*Note.* Les valeurs significatives sont en gras. DS : déviation standard ; PECS : Picture exchange communication system ; U : test de Mann Whitney.

Le fonctionnement adaptatif était significativement plus faible dans le groupe DYRK1A que dans le groupe WSS dans les trois domaines : communication ( $p < 0.001$ ), vie quotidienne ( $p = 0.002$ ), et socialisation ( $p = 0.002$ ) (Tableau 2).

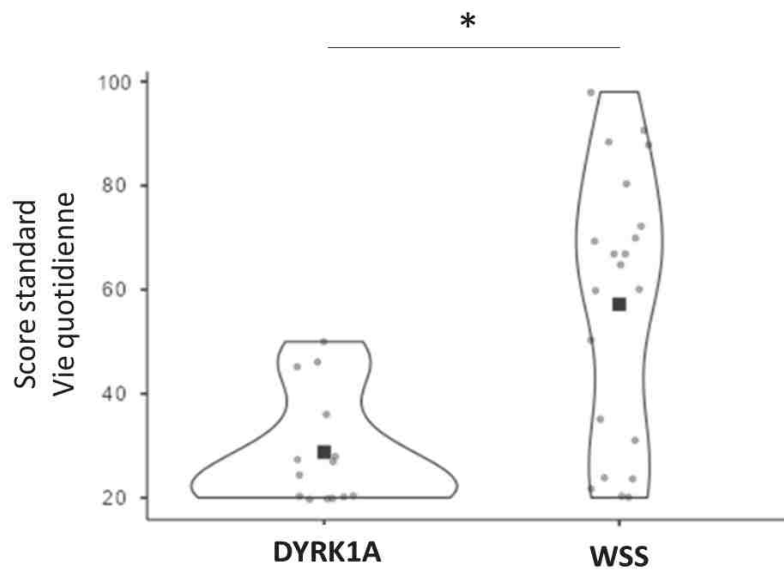
La dispersion des scores standards dans tous les domaines était plus importante dans le groupe WSS que dans le groupe DYRK1A, ce qui suggère une grande hétérogénéité au sein du groupe WSS que l'on ne retrouve pas dans le groupe DYRK1A (Figure 1, Figure S2).



**Tableau 2. Scores standards moyens, déviation standard et score maximal et minimal pour les résultats de la Vineland II.**

	Groupe DYRK1A (n=14)		Groupe WSS (n=21)		Comparaison	
	Moyenne (DS)	Range	Moyenne (DS)	Range	Test U Mann Whitney	p-valeur
<b>Vineland II</b>						
Communication	24.1 (7.8)	20-43	52.9 (23.4)	20-97	42.5	<b>&lt; 0.001</b>
Vie quotidienne	28.8 (10.9)	20-50	57.2 (25.9)	20-98	53.5	<b>0.002</b>
Socialisation	29.6 (10.0)	20-51	54.4 (25.4)	20-98	56.5	<b>0.002</b>

Note. Les valeurs significatives sont en gras.



**Figure 1. Score standard de la Vineland II dans le domaine de la vie quotidienne.**

Compétences adaptatives mesurées par la Vineland II. Le score standard est rapporté pour le groupe DYRK1A (à gauche) et le groupe WSS (à droite). Violin plot représentant le score standard moyen en vie quotidienne pour les groupes DYRK1A (n=14) et WSS (n=21). Le score standard était significativement plus faible dans le groupe DYRK1A. \*p-valeur <0.01.

Les patients DYRK1A avaient un score total au questionnaire SCQ significativement plus élevé que celui des patients WSS ( $p = 0.003$ ). De même, les scores obtenus à l'ADI-R étaient plus élevés dans le groupe DYRK1A. Ces résultats suggèrent une symptomatologie autistique plus importante chez ces patients (Tableau 3). Toutefois, nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant la fréquence du diagnostic de TSA (établi à partir des résultats obtenus à l'issue de la passation de l'ADI-R), entre les deux groupes (57% de TSA dans le

groupe DYRK1A contre 24% de TSA dans le groupe WSS,  $p = 0.075$ ). Les scores totaux obtenus avec l'ABC ne différaient pas entre les deux groupes. Cependant, les patients du groupe DYRK1A avaient un score significativement plus élevé dans la sous-échelle « léthargie » ( $p = 0.009$ ) et un score significativement plus faible dans la sous-échelle « discours inapproprié » ( $p = 0.005$ ) (Tableau 4).

Les patients WSS avaient un score d'index TDAH à l'échelle Connors significativement plus élevé que les patients DYRK1A ce qui suggère une symptomatologie TDAH plus importante chez ces patients ( $p = 0.026$ ) (Tableau 4).

La symptomatologie anxieuse mesurée à l'aide de la SCARED ne diffère pas entre les deux groupes au niveau du score total ( $p = 0,077$ ), mais lorsqu'on compare les sous-scores, les patients du groupe WSS avaient des scores de trouble anxieux généralisé, d'anxiété de séparation et de phobie scolaire significativement plus élevés (respectivement  $p = 0,009$ ,  $p = 0,022$  et  $p = 0,030$ ) que dans le groupe DYRK1A (Tableau 4).

Le score total obtenu au profil sensoriel ne différait pas entre les deux groupes.

**Tableau 3. Scores moyens, déviation standard et score maximal et minimal aux questionnaires ADI-R et SCQ.**

	Groupe DYRK1A (n=14)		Groupe WSS (n=21)		Comparaison	
	Moyenne (DS)	Range	Moyenne (DS)	Range	Test U Mann Whitney	p-valeur
<b>ADI-R</b>						
Domaine A – Communication	14.6 (6.7)	7-24	7.1 (5.1)	1-21	54.0	<b>0.002</b>
Domaine B – Socialisation	9.4 (3.1)	5-13	7.0 (3.9)	1-14	86.5	<b>0.042</b>
Domain C – Comportement stéréotypés	4.6 (1.7)	1-7	2.9 (1.8)	0-6	76.0	<b>0.016</b>
<b>SCQ</b>						
SCQ – Score Total	16.8 (5.9)	8-29	10.5 (5.33)	2-22	59.5	<b>0.003</b>

Note. Les valeurs significatives sont en gras.

**Tableau 4. Scores moyens, déviation standard et score maximal et minimal aux questionnaires ABC, Conners et SCARED.**

	<b>Groupe DYRK1A (n=14)</b>		<b>Groupe WSS (n=21)</b>		<i>Comparison</i>	
	Moyenne (DS)	Range	Moyenne (DS)	Range	<i>Test U Mann Whitney</i>	<i>p-valeur</i>
<b>Aberrant Behavior Checklist (ABC)</b>						
Score Total	44.5 (23.3)	10-84	48.8 (30.1)	9-113	139.5	0.814
Irritabilité	9.3 (7.2)	0-23	14.4 (11)	0-40	105.0	0.161
Léthargie	13.8 (9.8)	0-32	5.3 (6.9)	0-23	69.0	<b>0.009</b>
Stéréotypie	6.9 (2.5)	3-11	5.6 (5.6)	0-20	94.5	0.078
Hyperactivité	12.6 (7.5)	1-26	18.9 (11.1)	4-42	96.5	0.092
Discours Inapproprié	1.9 (1.8)	0-5	4.7 (3.1)	0-11	64.0	<b>0.005</b>
<b>Conners' Parent Rating Scale</b>						
Index TDAH	8.8 (4.2)	4-17	13.4 (6.6)	0-26	80.5	<b>0.026</b>
<b>SCARED</b>						
Score Total	15.6 (10.1)	3-37	22.3 (11.9)	3-45	94.0	0.077
Trouble panique	3.8 (3.3)	0-9	4.5 (3.9)	0-13	124.0	0.443
Trouble anxieux généralisé	4.1 (3.8)	0-15	7.4 (3.9)	1-16	69.0	<b>0.009</b>
Trouble d'anxiété de séparation	3.3 (2.3)	0-8	5.6 (3.1)	0-11	79.0	<b>0.022</b>
Trouble d'anxiété sociale	4.0 (3.4)	0-11	3.4 (3.4)	0-12	129.5	0.563
Phobie scolaire	0.4 (0.6)	0-2	1.4 (1.7)	0-6	87.0	<b>0.030</b>

*Note.* Les valeurs significatives sont en gras.

## DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant investigué de manière comparative et systématique, à l'aide d'outils standardisés, le profil comportemental du syndrome DYRK1A et du syndrome de Wiedemann-Steiner. Les résultats ont permis de montrer que, premièrement, si nos données ne nous ont pas permis de conclure à une augmentation significative de fréquence du TSA dans le groupe DYRK1A par rapport au groupe WSS, l'intensité de la symptomatologie autistique était significativement plus élevée dans le groupe DYRK1A. Deuxièmement, nos résultats confirment que les deux syndromes entraînent un

retard de développement global, tant au niveau du langage que de la marche. Le langage était cependant plus altéré chez les patients atteints du syndrome DYRK1A, avec une majorité d'entre eux n'ayant pas acquis un langage fonctionnel. Troisièmement, la comparaison des profils des comportements adaptatifs dans les deux syndromes a montré une hétérogénéité beaucoup plus importante chez les patients avec un syndrome de Wiedemann-Steiner. Quatrièmement, l'exploration des phénotypes comportementaux (hors TSA) associés aux deux syndromes a mis en évidence une symptomatologie anxieuse plus importante dans le groupe WSS, davantage de signes de TDAH dans ce même groupe, mais plus de troubles du comportements (léthargie) dans le groupe DYRK1A et des profils sensoriels distincts.

Nous avons trouvé une fréquence de TSA de 57% (n=8/14) dans le groupe DYRK1A et de 24% (n=5/21) dans le groupe WSS. Dans la littérature du syndrome DYRK1A, nous retrouvons une fréquence de TSA variable selon les études, 70% (n=7/10) et 88% (n=7/8) respectivement dans l'étude de Earl *et al.* (14) et l'étude de van Bonn *et al.* (15), qui ont évalué de manière formelle le TSA chez leurs patients, à l'aide de l'ADI-R et de l'ADOS, et 43% (n=18/42) également dans l'étude de Earl *et al.* qui a repris l'ensemble des patients de la littérature chez qui est mentionné un TSA (dont ses patients et ceux de van Bonn *et al.* (14,15)). La différence de prévalence de diagnostic de TSA peut s'expliquer d'une part par la différence en termes d'effectifs des échantillons, mais aussi par l'utilisation des méthodes de diagnostic (ADI-R, ADOS, ou simple évaluation clinique). Dans la littérature du syndrome de Wiedemann-Steiner, si, dans des études de cas et des cohortes, des patients sont rapportés avec un TSA (11), la fréquence du TSA est rarement rapportée. L'étude récente d'une cohorte de 104 patients atteints du syndrome de Wiedemann-Steiner retrouvait un TSA chez 21% d'entre eux (n=20/94) (13), néanmoins, si cette fréquence est proche de celle de notre étude, la modalité d'évaluation du diagnostic de TSA (standardisée ou non) n'est pas précisée par les auteurs,

contrairement à nos données. Une autre étude de cas évaluant le phénotype neurodéveloppemental de six patients Wiedemann-Steiner retrouvait un TSA chez cinq d'entre eux, néanmoins une partie des patients évalués a été recruté dans des cohortes de patients TSA, ce qui pourrait expliquer la fréquence élevée du TSA dans cet échantillon (16). Par ailleurs, si nos données ne nous ont pas permis de conclure à une augmentation significative de fréquence du TSA dans le groupe DYRK1A par rapport au groupe WSS, l'intensité de la symptomatologie autistique était significativement plus élevée dans le groupe DYRK1A et nous pouvons, du reste, faire l'hypothèse que l'absence de différence significative de la fréquence de diagnostic de TSA entre les deux groupes soit très probablement dû aux effectifs trop faibles des échantillons étudiés. De nouvelles études, évaluant des plus grands échantillons s'avèrent donc nécessaires. Dans tous les cas, le TSA est une manifestation fréquente dans les deux syndromes et doit donc être recherchée de manière systématique chez les patients porteurs devant tout signe d'appel.

Concernant les données développementales sur la marche et le niveau de langage, celles-ci confirment que les deux syndromes entraînent un retard de développement global. Le langage est cependant plus altéré chez les patients atteints du syndrome DYRK1A, avec une majorité d'entre eux n'ayant pas acquis un langage fonctionnel (71%, n=10/14) soit un score de 1 ou 2 obtenu à l'item 30 « Niveau global de langage » de l'ADI-R (un score de 1 correspondant à « l'absence d'utilisation fonctionnelle de phrases de 3 mots dans un langage spontané, écholalique ou stéréotypé, mais l'utilisation du langage au quotidien avec au moins 5 mots différents dans le mois précédents », et un score de 2 correspondant à « un langage de moins de 5 mots au total, ou un langage qui n'est pas utilisé quotidiennement »). Dans la littérature, les troubles du langage (langage absent, quelques mots, quelques phrases) sont rapportés chez la totalité des patients (8). Ces troubles sévères du langage sont une caractéristique

clinique importante et font partie du score clinique spécifique du syndrome DYRK1A qui vient d'être décrit récemment (8).

Pour rappel, l'évaluation de la DI repose sur la mesure de l'efficiences intellectuelle (qui n'a pas été réalisée dans notre étude) associée à l'analyse des comportements adaptatifs. La comparaison des profils de comportements adaptatifs dans les deux syndromes a montré une hétérogénéité beaucoup plus importante chez les patients avec un syndrome de Wiedemann-Steiner. Nos résultats coïncident avec les données de la littérature, les patients Wiedemann-Steiner étant décrits comme ayant une DI de sévérité variable allant d'une sévérité légère à sévère (10) alors que la majorité des patients DYRK1A présentent une DI modérée à sévère (8). Ainsi, contrairement aux patients DYRK1A, les patients avec un syndrome de Wiedemann-Steiner peuvent présenter une DI légère, et des cas de transmission de mutations *KMT2A* de parents porteurs d'un phénotype plus léger que celui de leur enfant ont déjà été décrites (10) ce qui n'a jamais été observé chez les patients DYRK1A. Des facteurs génétiques ou environnementaux pourraient donc participer à l'hétérogénéité dans le syndrome de Wiedemann-Steiner alors que leur participation semble être moindre dans le syndrome DYRK1A.

L'évaluation des phénotypes comportementaux (hors TSA) a mis en évidence des différences entre les deux syndromes. Concernant l'anxiété, les résultats de la SCARED étaient en faveur d'un trouble anxieux chez 21% (n=3/14) des patients du groupe DYRK1A et 38% (n=8/21) des patients du groupe WSS. Dans le syndrome de Wiedemann-Steiner, la plus grande cohorte de patients décrite à ce jour ne rapportait pas de troubles anxieux parmi les manifestations comportementales des individus (13), alors que l'étude ayant évalué le phénotype comportemental de six patients Wiedemann-Steiner retrouvait quant à elle une anxiété chez

trois patients sur six (16). Il est donc probable que dans la cohorte de 104 patients, les troubles anxieux n'ont en fait pas été évalués ou recherchés. Dans le syndrome DYRK1A, une anxiété est rapportée chez 27% (n=12/44) des individus de la littérature (14). Au final, dans notre étude, la symptomatologie anxieuse était par ailleurs plus importante dans le groupe WSS avec des patients qui présentaient davantage de symptômes d'anxiété de séparation, d'anxiété généralisée et de phobie scolaire. Il est cependant possible que cette différence puisse être due au fait que la SCARED soit plus adaptée à des populations d'individus avec une DI moins sévère. Néanmoins, certaines données de la littérature (16) et les données recueillies auprès des parents rapportent des difficultés dans la maîtrise des émotions chez ces enfants, ce qui est un argument supplémentaire en faveur d'une symptomatologie anxieuse. Par ailleurs, les résultats de l'échelle Conners étaient en faveur d'un TDAH chez 21% (n=2/14) des patients du groupe DYRK1A et chez 38% (n=8/21) des patients du groupe WSS. Dans la littérature du syndrome de Wiedemann-Steiner, l'hyperactivité est en effet une manifestation comportementale fréquente, puisque retrouvée chez 44% des individus (n=39/88) de la cohorte de Sheppard *et al.* (13) mais aussi dans l'étude du phénotype neurodéveloppemental de Chan *et al.* dans laquelle 5/6 patients ont des symptômes de TDAH. Dans le syndrome DYRK1A, des signes d'hyperactivité sont quant à eux rapportés chez 33% (n=14/43) des patients (14). Dans notre étude, la symptomatologie de TDAH était également plus importante chez les patients du groupe Wiedemann-Steiner. Néanmoins, les modalités d'évaluation de ces troubles dans la littérature (à l'aide d'outils standardisés ou sur observation clinique) ne sont la plupart du temps pas renseignées. Enfin, la présence plus importante de troubles du comportement à type de léthargie dans le groupe DYRK1A peut s'expliquer par la présence d'une symptomatologie autistique plus importante dans ce syndrome.

Enfin, dans le groupe WSS, nous avons retrouvé un profil sensoriel marqué par des particularités au niveau de la sensibilité tactile, de la sensibilité au mouvement, de la sensibilité visuelle/auditive, de la recherche de sensations, du filtrage auditif et du manque d'énergie. Alors que dans le groupe DYRK1A, le profil sensoriel était marqué par des particularités au niveau de la sensibilité tactile, de la sensibilité visuelle/auditive, au niveau du goût et de l'odorat, de la sensibilité au mouvement, de la recherche de sensations et du manque d'énergie. Ces particularités du profil sensoriel dans les deux syndromes n'avaient jamais été rapportées dans la littérature, et il semble intéressant de les rechercher de manière systématique étant donné l'impact que peuvent avoir ces troubles dans les TNDs (43).

Par ailleurs, au-delà de ces manifestations comportementales évaluées à l'aide de questionnaires standardisés, des particularités de fonctionnement ont été évoquées par les parents lors des entretiens dont il nous semble important de rendre-compte. Par exemple, dans le syndrome DYRK1A, certains parents ont décrit chez leur enfant une certaine fascination pour l'eau, qui est un comportement rapporté également chez certains patients atteints du syndrome d'Angelman (44). Par ailleurs, nous avons recherché la présence de TSA et donc d'un déficit en socialisation chez les patients atteints de Wiedemann-Steiner, néanmoins, certains parents rapportent chez leur enfant une sociabilité excessive, ce qui a déjà été rapporté chez certains individus de la cohorte de Baer *et al.* (10).

### **Limites de l'étude**

Une des limites de cette étude est la taille des effectifs évalués dans chaque population. En effet, bien que le nombre de patients inclus dans chaque groupe soit important, si l'on considère les données nationales actuelles concernant les deux syndromes en France (au moment de l'étude, une trentaine de patients porteurs d'un syndrome DYRK1A et une



cinquantaine de patients porteurs d'un syndrome de Wiedemann-Steiner), la taille des échantillons de notre étude reste réduite.

## **CONCLUSION**

Au total, cette étude a permis de caractériser le phénotype comportemental des syndromes DYRK1A et Wiedemann-Steiner. Les patients atteints du syndrome DYRK1A présentent une symptomatologie autistique plus importante que les patients atteints du syndrome de Wiedemann-Steiner, mais ont un profil de comportements adaptatifs plus homogène. Au contraire, les patients atteints du syndrome de Wiedemann-Steiner, dont le profil de comportements adaptatifs est plus hétérogène, présentent une symptomatologie anxieuse plus importante et davantage de signes de TDAH. Cette première description du phénotype comportemental est importante puisqu'elle pourra permettre une prise en charge plus adaptée des patients de ces deux syndromes. Cependant, il s'agit de la seule étude de ce type réalisée dans ces deux syndromes et les résultats obtenus auront besoin d'être confirmés sur de plus grands effectifs et l'utilisation de bases de données participative comme GenIDA pourraient être d'une aide précieuse pour obtenir de nouvelles données.

## ANNEXES

Table S1. Liste des variants identifiés chez les patients.

Gène	Pat.	Sexe	Age années	Type de variant	Nomenclature	Protéine	Segr.
<i>KMT2A</i>	p1**	F	8;7	non-sens	c.7975C>T	p.Arg2659*	dn
	p2**	M	6;4	frameshift	c.2318dup	p.Ser774Valfs*12	dn
	p3**	M	8;11	faux-sens	c.3464G>A	p.Cys1155Tyr	dn
	p4	F	18;10	frameshift	c.11031del	p.Ser3678Valfs*19	dn
	p5	F	9;0	frameshift	c.2318dup	p.Ser774Valfs*12	dn
	p6	M	16;8	frameshift	c.3934_3935del AC	p.Thr1312Argfs*13	dn
	p7	M	5;0	épissage	c.5005-2A>G	p. ?	dn
	p8	F	5;9	non-sens	c.3790C>T	p.Arg1264*	dn
	p9**	F	8;3	frameshift	c.2318dup	p.Ser774Valfs12	dn
	p10**	M	13;0	épissage	c.4696+1G>A	p. ?	dn
	p11	M	13;11	non-sens	c.5251A>T	p.Lys1751*	dn
	p12	M	10;2	frameshift	c.2388dup	p.Thr797Tyrfs*25	dn
	p13	F	4;1	non-sens	c.4246G>T	p.Glu1416*	dn
	p14**	F	10;1	non-sens	c.269C>A	p.Ser90*	dn
	p15	M	3;6	épissage	c.5962-2A>G	p. ?	dn
	p16	F	17;4	frameshift	c.3134_3137del	p.Gln1045Profs*48	dn
	p17**	F	11;9	non-sens	c.6487C>T	p.Arg2163*	dn
	p18	M	8;7	frameshift	c.4157delG	p.Gly1386fs	dn
	p19	M	10;3	non-sens	c.3247C>T	p.Arg1083*	dn
	p20	M	28;5	faux-sens	c.4310G>C	p.Cys1437Ser	dn
	p21	M	8;1	frameshift	c.11001dup	p.Pro3668Thrfs*8	dn
<i>DYRK1A</i>							dn
	p1**	M	5;10	épissage	c.665-2A>G	p. ?	dn
	p2**	M	22;4	épissage	c.665-9_665- 5delTTCTC	p. ?	dn
	p3**	M	10;7	délétion	g:38481804_40 190458del	-	dn
	p4**	M	10;1	frameshift	c.621_624 delinsGAA	p.Glu208Asnfs*3	dn
	p5**	F	14;11	frameshift	c.1333dup	p.Thr445Asnfs*4	dn
	p6**	M	8;1	frameshift	c.702_703delCT	p.Cys235Phefs*4	dn
	p7**	F	9;8	frameshift	c.1232dup	p.Arg413Thrfs*10	dn
	p8**	F	5;7	faux-sens	c.914T>G	p.Ile305Arg	dn
p9**	M	12;11	non-sens	c.349C>T	p.Arg117*	dn	

p10**	M	35;10	épissage	c.951+4_951+7d elGTAA	p. ?	dn
p11**	F	14;5	frameshift	c.782del	p.Leu261Glnfs*28	dn
p12**	M	10;2	frameshift	c.844dupA	p.Ser282Lysfs*6	dn
p13**	F	14;3	frameshift	c.1978del	p.Ser660Profs*43	dn
p14	F	5;8	épissage	c.951+4_951+7d elAGTA	p.?	dn

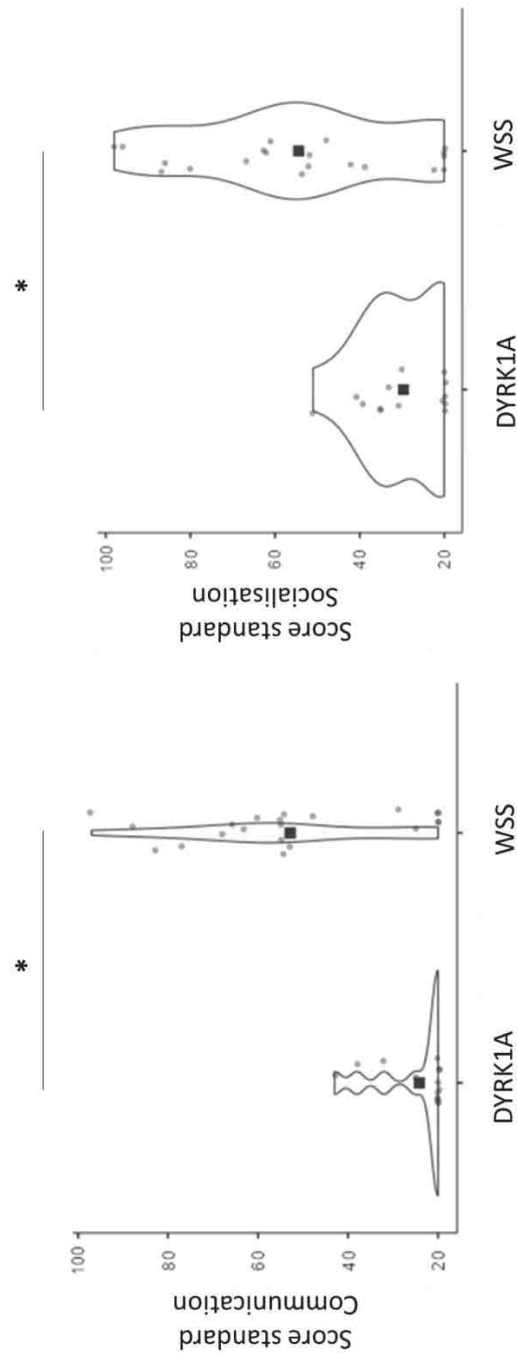
---

*Note.* Isoforme DYRK1A NM\_101395.2, Isoforme KMT2A NM\_001197104.1 ; Segr., ségrégation ; dn, *de novo* ; Pat, patient.

\*\* patients déjà rapportés dans la littérature : p1-KMT2A (ind 1,(10)) ; p2-KMT2A (ind 33, (10)) ; p3-KMT2A (ind 25, (10)) ; p9-KMT2A (ind 18, (10)) ; p10-KMT2A (ind 32, (10)) ; p14-KMT2A (ind 3, (10)) ; p14-KMT2A (ind 5, (10)) ; p1-DYRK1A (ind 20, (8)) ; p2-DYRK1A (ind 21, (8)) ; p3-DYRK1A (ind 1, (8)) ; p4-DYRK1A (ind 3, (1)) ; p5-DYRK1A (ind 16, (8)) ; p6-DYRK1A (ind 11, (8)) ; p7-DYRK1A (ind 10, (1)) ; p8-DYRK1A (ind 28, (8)) , p8-DYRK1A (ind 4, (8)) ; p10-DYRK1A (ind 22, (8)) ; p11-DYRK1A (ind 12, (8)) ; p12-DYRK1A (ind 8, (1)) ; p13-DYRK1A (ind 18 (8))

**Figure S2. Score standard de la Vineland II dans les domaines de communication et de la socialisation.**

Les compétences adaptatives mesurées par la Vineland II. Le score standard est rapporté pour le groupe DYRK1A (à gauche) et le groupe WSS (à droite). Violin plot représentant le score standard moyen communication et en socialisation pour les groupes DYRK1A (n=14) et WSS (n=21). Le score standard est significativement plus faible dans le groupe DYRK1A. \*p-valeur <0.01.



## REFERENCES

1. Bronicki LM, Redin C, Drunat S, Piton A, Lyons M, Passemard S, et al. Ten new cases further delineate the syndromic intellectual disability phenotype caused by mutations in DYRK1A. *Eur J Hum Genet.* nov 2015;23(11):1482-7.
2. Blackburn ATM, Bekheirnia N, Uma VC, Corkins ME, Xu Y, Rosenfeld JA, et al. DYRK1A-related intellectual disability: a syndrome associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Genet Med.* 2019;21(12):2755-64.
3. van Bon B, Hoischen A, Hehir-Kwa J, de Brouwer A, Ruivenkamp C, Gijsbers A, et al. Intragenic deletion in DYRK1A leads to mental retardation and primary microcephaly. *Clinical Genetics.* mars 2011;79(3):296-9.
4. Courcet J-B, Faivre L, Malzac P, Masurel-Paulet A, Lopez E, Callier P, et al. The DYRK1A gene is a cause of syndromic intellectual disability with severe microcephaly and epilepsy. *J Med Genet.* déc 2012;49(12):731-6.
5. Ruaud L, Mignot C, Guët A, Ohl C, Nava C, Héron D, et al. DYRK1A mutations in two unrelated patients. *Eur J Med Genet.* mars 2015;58(3):168-74.
6. Ji J, Lee H, Argiropoulos B, Dorrani N, Mann J, Martinez-Agosto JA, et al. DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies. *Eur J Hum Genet.* nov 2015;23(11):1473-81.
7. Luco SM, Pohl D, Sell E, Wagner JD, Dymont DA, Daoud H. Case report of novel DYRK1A mutations in 2 individuals with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *BMC Med Genet.* 27 févr 2016;17:15t
8. Courraud J, Chater-Diehl E, Durand B, Vincent M, del Mar Muniz Moreno M, Boujelbene I, et al. Integrative approach to interpret DYRK1A variants, leading to a frequent neurodevelopmental disorder. *Genet Med.* 3 août 2021;1-10.
9. Miyake N, Tsurusaki Y, Koshimizu E, Okamoto N, Kosho T, Brown NJ, et al. Delineation of clinical features in Wiedemann-Steiner syndrome caused by KMT2A mutations. *Clin Genet.* janv 2016;89(1):115-9.
10. Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, Alembik Y, et al. Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases. *Clinical Genetics.* 2018;94(1):141-52.
11. Li N, Wang Y, Yang Y, Wang P, Huang H, Xiong S, et al. Description of the molecular and phenotypic spectrum of Wiedemann-Steiner syndrome in Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis.* 11 oct 2018;13(1):178.
12. Giangioffe S, Caraffi SG, Ivanovski I, Maini I, Pollazzon M, Rosato S, et al. Expanding the phenotype of Wiedemann-Steiner syndrome: Craniovertebral junction anomalies. *Am J Med Genet A.* déc 2020;182(12):2877-86.
13. Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, Gold N, Li D, Bjornsson HT, et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2021;185(6):1649-65.
14. Earl RK, Turner TN, Mefford HC, Hudac CM, Gerdtts J, Eichler EE, et al. Clinical phenotype of ASD-associated DYRK1A haploinsufficiency. *Mol Autism.* 2017;8:54.

15. van Bon BWM, Coe BP, Bernier R, Green C, Gerdts J, Witherspoon K, et al. Disruptive de novo mutations of DYRK1A lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry*. janv 2016;21(1):126-32.
16. Chan AJS, Cytrynbaum C, Hoang N, Ambrozewicz PM, Weksberg R, Drmic I, et al. Expanding the neurodevelopmental phenotypes of individuals with de novo KMT2A variants. *npj Genom Med*. 26 avr 2019;4(1):1-10.
17. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*. 23 2017;542(7642):433-8.
18. Martínez F, Caro-Llopis A, Roselló M, Oltra S, Mayo S, Monfort S, et al. High diagnostic yield of syndromic intellectual disability by targeted next-generation sequencing. *J Med Genet*. 2017;54(2):87-92.
19. O’Roak BJ, Vives L, Fu W, Egertson JD, Stanaway IB, Phelps IG, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science*. 21 déc 2012;338(6114):1619-22.
20. O’Roak BJ, Stessman HA, Boyle EA, Witherspoon KT, Martin B, Lee C, et al. Recurrent de novo mutations implicate novel genes underlying simplex autism risk. *Nat Commun*. 24 nov 2014;5:5595.
21. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 13 nov 2014;515(7526):216-21.
22. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 13 nov 2014;515(7526):209-15.
23. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 4 avr 2012;485(7397):237-41.
24. C Yuen RK, Merico D, Bookman M, L Howe J, Thiruvahindrapuram B, Patel RV, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*. avr 2017;20(4):602-11.
25. Lord C, Rutter M, Le Couteur 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*. oct 1994;24(5):659-85.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. American Psychiatric Association; 1994.
27. Rogé B, et al. ADI-R: Entretien semi-structuré pour le diagnostic de l’autisme. Paris: Hogrefe; 2011.
28. Rutter M, Bailey A, Lord C. Social communication questionnaire (SCQ). In: Western psychological services. 2003.
29. Jeanne K, Rogé B, Lacot E, KRUCK Jeanne. Adaptation de l’outil SCQ (Social Communication Questionnaire), en langue française : validation sur une population d’enfants de plus de 4 ans. *ANAE : approche neuropsychologique des apprentissages chez l'enfant*. 2015;(27(138-5)):495-8.
30. Sparrow S, Cicchetti D, Balla D. Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (VinelandTM-II). In: Pearson. San Antonio, Tex.; 2005.

31. Sonié S, Touil N, Riche B, Pirat E, Desportes V, Mardirossian S, Geoffray M-M, Bussy G, Rabilloud M, Kassai B. Development of the French Norms for the Vineland Adaptive Behavior Scales VABS-II.2019
32. Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic.* mars 1985;89(5):485-91.
33. Salehi P, Herzig L, Capone G, Lu A, Oron AP, Kim S-J. Comparison of Aberrant Behavior Checklist profiles across Prader–Willi syndrome, Down syndrome, and autism spectrum disorder. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2018;176(12):2751-9.
34. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, et al. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* avr 1997;36(4):545-53.
35. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, Bridge J, Monga S, Baugher M. Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A Replication Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1 oct 1999;38(10):1230-6.
36. Bouvard M, Roulin J-L, Denis A. The French version of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders-Revised (SCARED-R): Factor structure, convergent and divergent validity in a sample of teenagers. *Psychologica Belgica.* 2013;53(2):3-14.
37. Coners C, Erhardt D, Sparrow M. *Conners' Rating Scales – Revised: Long Form.* Multi-Heath Systems: NY; 1997. Multi-Heath Systems. NY; 1997.
38. Dunn W. *Sensory profile: user's manual.* San Antonio, Tex.: Psychological Corp.; 1999.
39. *Profil Sensoriel - Mesurer l'impact des troubles sensoriels de l'enfant sur sa vie quotidienne .* Pearson Clinical & Talent Assessment.
40. The jamovi project (2021). *jamovi* (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>
41. Walker M. Makaton system of communication. *Spec Educ Forward Trends.* sept 1977;4(3):11.
42. Bondy AS, Frost LA. The picture exchange communication system. *Semin Speech Lang.* 1998;19(4):373-88; quiz 389; 424.
43. Engel-Yeger B, Hardal-Nasser R, Gal E. The relationship between sensory processing disorders and eating problems among children with intellectual developmental deficits. *British Journal of Occupational Therapy.* 1 janv 2016;79(1):17-25.
44. Ishmael HA, Begleiter ML, Butler MG. Drowning as a Cause of Death in Angelman Syndrome. *Am J Ment Retard.* janv 2002;107(1):69-70.

## CONCLUSION

La première partie de ce travail porte sur les résultats des analyses génétiques réalisées chez des patients présentant des traits autistiques ou un trouble du spectre de l'autisme (TSA). Elle nous a permis de préciser la rentabilité de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) et du séquençage haut-débit de panels de gènes afin de proposer des indications de prescription pour ces deux examens.

Le rendement diagnostique de l'ACPA varie en fonction de la population étudiée, c'est-à-dire selon la présence ou non de comorbidités associées. Son intérêt est en effet très limité chez les individus présentant un TSA ou des traits autistiques isolés, sans anomalies du développement neurologique (déficience intellectuelle notamment) et/ou malformations associés. Les anomalies du nombre de copie (CNV) retrouvées dans cette population sont exclusivement des facteurs de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux dont la pénétrance est incomplète et l'expressivité est variable (PIEV), souvent hérité d'un parent asymptomatique, tels que la microdélétion 16p11.2 (2 PIEVs identifiés, soit 3,4% des patients). En revanche, l'analyse par ACPA s'avère plus rentable chez des individus présentant des traits autistiques associés à un au moins une anomalie du développement neurologique (déficience intellectuelle au premier plan, épilepsie, hypotonie, anomalie du périmètre crânien) puisque que le taux de diagnostic augmente avec l'identification de PIEV mais également de CNV pathogène (2 PIEVs et 1 CNV pathogène, soit 5,2% des patients). Le rendement diagnostique est encore plus important si le TSA est associé à au moins une anomalie du développement neurologique et une dysmorphie faciale et/ou d'autres anomalies telles que des malformations d'organe (6 PIEVs et 7 CNVs pathogènes, soit 8,6% des patients). Il est important de souligner la surreprésentation des PIEVs (10 PIEVs *versus* 8 CNVs pathogènes)



qui sont des anomalies chromosomiques parfois d'interprétation difficile, notamment quant à leur participation au phénotype global de l'individu, et qui complexifient le conseil génétique rendu au patient et à sa famille.

L'analyse des résultats génétiques obtenus par séquençage haut-débit de gènes impliqués dans le neurodéveloppement dans une population d'individus présentant un TSA diagnostiqué de manière formelle, retrouve le même type de résultats que ceux de l'ACPA. Ainsi, le rendement diagnostique est plus important dans la population de patients dont le TSA est associé à au moins une anomalie du développement neurologique, notamment une déficience intellectuelle (n=12) (2 variants, dont 1 pathogène et 1 facteur de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux (*NLGN4X*)), et encore plus élevé si ce TSA s'inscrit dans un cadre malformatif (avec une dysmorphie faciale et/ou une malformation) avec une anomalie du développement neurologique (n=20) (7 variants pathogènes et 1 PIEV (microdélétion 16p11.2)). Par contre, le taux obtenu chez les patients avec TSA isolé (n=26) est nul (aucune mutation pathogène ni facteur de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement retrouvé).

Ce travail montre donc l'importance de caractériser de manière précise les signes cliniques pouvant être associés à l'autisme avant de prescrire un examen à visée génétique, en réalisant une évaluation médicale complète, c'est-à-dire un bilan psychologique afin d'apprécier le niveau de fonctionnement cognitif, une évaluation neuropédiatrique, un examen clinique morphologique ainsi qu'un bilan malformatif complet.

Ces résultats permettent également de rediscuter de la stratégie du diagnostic génétique du TSA actuellement mise en place aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Un diagnostic de TSA isolé sans déficience intellectuelle, au vu du très faible rendement diagnostique que

nous avons observé, ne semble pas justifier de la réalisation d'analyse génétique. En revanche, en présence d'un TSA associé à une anomalie du développement neurologique, notamment une déficience intellectuelle, et/ou un syndrome malformatif, la réalisation d'une ACPA et/ou d'un séquençage haut-débit de gènes impliqués dans le neurodéveloppement est justifiée en prenant en compte les possibilités techniques et organisationnelles des laboratoires. D'autres examens de génétique pangénomiques tels que l'exome et le génome sont en cours d'évaluation dans la pratique courante sur le territoire national et compléteront l'offre diagnostique dans les années à venir.

La seconde partie de ce travail portant sur la comparaison des phénotypes comportementaux de deux formes monogéniques de troubles du neurodéveloppement, le syndrome de Wiedemann-Steiner et le syndrome DYRK1A, retrouve un profil différent pour chaque syndrome. Les individus présentant un syndrome DYRK1A ont un profil comportemental caractérisé par une symptomatologie autistique plus importante, alors que les individus avec un syndrome de Wiedemann-Steiner ont plus de symptômes de TDAH et un niveau de comportement adaptatif plus élevé et hétérogène. Cette étude montre l'importance de la caractérisation de ces profils comportementaux dans les troubles du neurodéveloppement tant sur le plan scientifique, pour permettre une meilleure compréhension de la pathologie, que sur le plan thérapeutique, en ciblant une prise en charge adaptée et personnalisée aux patients. Toutefois, malgré son intérêt, la réalisation de telles études est rare. Aussi, nous envisageons d'étendre ces analyses à d'autres formes syndromiques de troubles du neurodéveloppement.

VU

Strasbourg, le.....27.07.2021

Le Président du jury de thèse

Professeur Hélène DOLLFUS

**Pr Hélène DOLLFUS**  
Laboratoire de Génétique Médicale  
UMR S INSERM U1112  
Unité de Médecine  
Bâtiment 3, 9<sup>e</sup> étage  
11, rue Humann  
67085 Strasbourg Cedex - France

VU et approuvé

Strasbourg, le .....01. SEP. 2021

Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé  
Professeur Jean SIBINA



## ANNEXES

### Annexe I – Liste des PIEVs établie par le réseau AchroPuce.

CNV	Gènes candidats	Nature variation	Classification
1q21.1 distale	<i>GJA5, GJA8</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
		Dup	PIEV : susceptibilité aux TNDs
1q21.1 proximale	<i>RBM8A</i>	Del	Classe 3 : VOUS
		Dup	Classe 3 : VOUS
2p16.3	<i>NRXN1</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
2p25.3	<i>MYT1L</i>	Del	Classe 5 : pathogène
		Dup	Appel à collaboration en cours
2q11.2	<i>ARID5A, KANSL3</i>	Del	Classe 3 : VOUS
		Dup	Classe 3 : VOUS
2q13	<i>BUB1</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
		Dup	Classe 3 : VOUS
3q29	<i>DLG1, BDH1</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
		Dup	Classe 3 : VOUS
10q11.21q11.23	<i>CHAT, SLC18A3</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
		Dup	Classe 3 : VOUS
15q11.2 BP1-BP2	<i>NIPA1, NIPA2</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
		Dup	Classe 1 : bénin
15q13.3 BP4-BP5	<i>CHRNA7, TRPM1, OTUD7A</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
		Dup	Classe 3 : VOUS
15q13.3 CHRNA7-LCR-BP5	<i>CHRNA7</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs
		Dup	Classe 1 : bénin

16p13.11	<i>NDE1,MYH11</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Dup	Classe 3 : VOUS	
16p12.2	<i>EEF2K,POLR3E</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Dup	Classe 3 : VOUS	
16p11.2 distale	<i>SH2B1</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Dup	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
16p11.2 proximale	<i>TBX6,KCTD13</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Dup	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
17q12	<i>HNF1B</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Dup	Classe 3 : VOUS	
22q11.21 centrales	<i>SCARF2,SNAP29</i>	Del	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Dup	Classe 3 : VOUS	
22q11.21 distales	<i>BCR, TOP3B, MAPK1</i>	Del type I	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Del type II	Classe 3 : VOUS	
		Del type III	PIEV : susceptibilité aux TNDs	
		Dup	Classe 3 : VOUS	
Xp22.3	<i>STS,VCX3</i>	Del	$\sigma$ : PIEV	$\varnothing$ : classe 1 (conductrices)
		Dup	$\sigma$ : classe 2	$\varnothing$ : classe 1

## Annexe II – Fiche de renseignements cliniques de l'ACPA du laboratoire de Cytogénétique de Strasbourg.



### Fiche de renseignements cliniques Analyse Chromosomique sur Puce à ADN

Date de la demande :

- Prénatale  
 Postnatale

<b>Nom :</b> .....		<b>Prénom :</b> .....		DDN : .....		Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	
<b>Mère : Nom :</b> .....		<b>Prénom :</b> .....		DDN : .....			
<b>Père : Nom :</b> .....		<b>Prénom :</b> .....		DDN : .....			
<b>ANTECEDENTS</b>							
Origine géographique : .....							
Antécédents familiaux :		oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>		Précisez : .....	
Consanguinité		oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>		ND <input type="checkbox"/>	
<b>ANTENATAL :</b>							
<b>Anomalies en période anténatale :</b>				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Signes d'appel échographiques :		ND <input type="checkbox"/>					
<b>NEONATAL</b> Terme : .....							
PN :		( DS )		TN :		( DS )	
PC :		( DS )					
<b>CROISSANCE / DEVELOPPEMENT</b>							
<b>Croissance staturopondérale :</b>		Normale <input type="checkbox"/>		Retard <input type="checkbox"/>		Avance <input type="checkbox"/>	
Taille :		( DS ) à		an/mois			
<b>Croissance céphalique :</b>		Normale <input type="checkbox"/>		Microcéphalie <input type="checkbox"/>		Macrocéphalie <input type="checkbox"/>	
PC :		( DS ) à		an/mois			
<b>DYSMORPHIE CRANIO-FACIALE</b>				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Si oui, précisez : .....							
<i>Merci de joindre des photos</i>							
<b>ANOMALIES CARDIAQUES ET VASCULAIRES :</b>				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Si oui, précisez : .....							
<b>ANOMALIES NEUROLOGIQUES</b>				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Déficience intellectuelle		légère <input type="checkbox"/>		modérée <input type="checkbox"/>		sévère <input type="checkbox"/>	
Troubles autistiques		<input type="checkbox"/>		Epilepsie		<input type="checkbox"/>	
Autres		.....		Hypotonie		<input type="checkbox"/>	
<b>ANOMALIES DES MEMBRES</b>				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Si oui, précisez : .....							
<b>ANOMALIES RENALES :</b>				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Si oui, précisez : .....							
<b>ANOMALIES GENTALES</b>				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Si oui, précisez : .....							
<b>ANOMALIES DERMATOLOGIQUES</b> (peau, cheveux, ongles)				oui <input type="checkbox"/>		non <input type="checkbox"/>	
Si oui, précisez : .....							
<b>AUTRES :</b>							
.....							
<b>EXAMENS COMPLEMENTAIRES (imagerie, bilan biologique,...) :</b>							
.....							

## Annexe III – Fiche de renseignements cliniques pour l'analyse NGS du laboratoire de Diagnostic génétique Moléculaire de Strasbourg.

Cahier clinique demande d'exome ou de panel Déficience intellectuelle, Epilepsie, Anomalies du développement cortical page 1/6

<b>Médecin senior demandeur:</b>		<i>Cachet du médecin</i>
Nom :	Prénom :	
SERVICE :	Tel :	
E mail :		

### CAHIER CLINIQUE – NE COCHER QU'UNE SEULE CASE

- DEMANDE D'EXOME** (date de la RCP d'inclusion : \_\_\_\_\_ )
- ANOMALIE DU DEVELOPPEMENT CORTICAL (PANEL COMMUN)**
- EPILEPSIE SANS DEFICIENCE INTELLECTUELLE (PANEL COMMUN)**
- EPILEPSIE AVEC DEFICIENCE INTELLECTUELLE (PANEL DI)**
- DEFICIENCE INTELLECTUELLE AVEC OU SANS AUTISME (PANEL DI)**

Analyse en  **TRIO** (recommandé)  **SOLO**  
 **AUTRE :**

#### PROPOSANT

NOM : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

Sexe :  masculin  féminin

*Etiquette du patient*

#### Pièces indispensables à fournir pour toute inclusion

- Cahier clinique ci joint
- Photocopie du Compte-rendu de consultation (avec photos si disponibles)
- Consentements

**Les prélèvements des parents et de l'enfants (minimum 3 ml de sang sur EDTA ou prélèvement salivaire ou 10 µg d'ADN extrait) et les différents documents sont à envoyer au :**

Laboratoires de Diagnostic Génétique, Unité de Génétique Moléculaire (UF1421)

CHRU – Nouvel Hôpital Civil

1 Place de l'Hôpital - 67091 STRASBOURG cedex

☎ : 03 69 55 07 77 / 78 / 79- Fax : 03 69 55 18 94

**RENSEIGNEMENTS FAMILIAUX****HISTOIRE FAMILIALE**

Cas sporadique       cas familial (préciser nombre de sujets atteints, y compris le cas index :.....)

Anécédents familiaux (les préciser sur l'arbre généalogique) :

DI                       Autisme               Troubles des apprentissages       Hyperkinesie/ADHD  
 Anorexie               TED                       Troubles anxieux               Schizophrénie               Dépression sévère

Consanguinité :  Oui  Non       Non déterminé (si oui, le préciser sur l'arbre généalogique)

Mode de transmission suspecté : .....

**Arbre généalogique :**

**INFORMATIONS SUR LA MERE**

NOM : ..... Nom de naissance : ..... Prénom : .....

Date de naissance : ..... Origine géographique : .....

Niveau scolaire (type de classe et d'école) : ..... Activité professionnelle : .....

Antécédents neurologiques : .....

**INFORMATION SUR LE PERE**

NOM : ..... Prénom : .....

Date de naissance : ..... Origine géographique : .....

Niveau scolaire (type de classe et d'école) : ..... Activité professionnelle : .....

Antécédents neurologiques : .....

**INFORMATION SUR LA FRATRIE (si symptomatique remplir un nouveau cahier clinique par enfant atteint)**

- NOM : ..... Prénom : ..... Date de naissance : ..... symptomatologie : .....

- NOM : ..... Prénom : ..... Date de naissance : ..... symptomatologie : .....

- NOM : ..... Prénom : ..... Date de naissance : ..... symptomatologie : .....



**EXAMENS PRECEDEMMENT REALISES**

**ANALYSES GENETIQUES REALISEES**

- CGH
- Analyse de gène(s) (si oui, précisez lesquels) :
- Analyse de panel(s) de gène(s) (si oui, précisez lesquels) :

- Examen foetopathologie** ( Joindre le CR)

- IMAGERIE:**     Absence d'imagerie     IRM     TDM     ETF     échographie cardiaque  
 échographie abdominale     Radiographies de squelette

Résultats : .....

.....

.....

**ANTECEDENTS et EXAMEN CLINIQUE**

**GROSSESSE :**

- gémellaire     AMP : .....
- déroulement normal     anomalies échographiques anténatales : .....
- RCIU
- Intoxication/infection maternelle: .....

Accouchement :  Terme : .....SA    Apgar : .....    PN : .....    TN : .....    PCN : .....

**EXAMEN GENERAL**

Date de l'examen : .....    Age : .....

Poids: .....kg .....DS    Taille : .....cm .....DS    PC : .....cm .....DS

**à remplir uniquement si DYSMORPHIE FACIALE et/ou MALFORMATIONS  
si oui décrire succinctement**

- Dysmorphie faciale (joindre des photos) :
- Anomalie dermatologique (peau, cheveux, ongles) et des dents :
- Anomalie sensorielles (surdité, atteinte oculaire) :
- Malformation du squelette et des extrémités :
- Malformation cardiaque ou cardiomyopathie :
- Malformation rénale:
- Malformation des organes génitaux ou hypogonadisme :
- Malformation digestive:
- Malformation cérébrales de la structure cérébrale:

A Compléter Si anomalie du développement cortical :

Imagerie	Localisation et étendue
<input type="checkbox"/> Hétérotopie nodulaire péri-ventriculaire isolée (HNP) <input type="checkbox"/> Hétérotopie laminaires (double cortex) <input type="checkbox"/> Pachygyrie <input type="checkbox"/> Pachygyrie,/ Lissencéphalie <input type="checkbox"/> Polymicrogyrie <input type="checkbox"/> Gyration simplifiée <input type="checkbox"/> Lissencéphalie type 2 <input type="checkbox"/> Hypoplasie ponto-cérébelleuse <input type="checkbox"/> Dysplasie corticale focale <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Symétrique <input type="checkbox"/> Asymétrique <input type="checkbox"/> Antérieur > postérieur <input type="checkbox"/> Antérieur < postérieur <input type="checkbox"/> Périsylyvienne <input type="checkbox"/> Autre  <b>Anomalies associées :</b> <input type="checkbox"/> Substance blanche <input type="checkbox"/> Corps Calleux <input type="checkbox"/> Cervelet <input type="checkbox"/> Tronc cérébral

Autre :

**DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET COGNITIF**

Age d'acquisition : position assise : ..... marche : ..... premiers mots : .....

Déficience intellectuelle :  Non  légère  modérée  sévère ou profonde

Langage:  normal  Retard de langage  Absence langage  < 50 mots  
 régression du langage : à partir de .....

Evaluation psychométrique : QI : ..... Autre échelle cognitive (ou AD estimé) : .....

Régression :  oui  non

Scolarisation :  normale  normale avec AVS  ULIS  IME  Autre (préciser) :  
 .....

**Si adulte :**

Autonomie :  complète  partielle  très réduite Activité professionnelle : .....

**EXAMEN NEUROLOGIQUE**

**Epilepsie**  oui  non si oui, remplir la section correspondance p.6

Hypotonie  oui  non si oui préciser : .....

Atteinte cérébelleuse / Ataxie  oui  non si oui préciser : .....

Neuropathie  oui  non si oui préciser : .....

Myopathie  oui  non si oui préciser : .....

Mouvements anormaux paroxystiques  oui  non si oui préciser : .....

Autres anomalies à l'examen clinique  oui  non si oui préciser : .....

**Troubles de type autistique:**  oui  non

Atteinte communication :  légère  modérée  sévère

Atteinte ISR  légère  modérée  sévère

Atteinte Comportement  légère  modérée  sévère

Troubles du sommeil  oui  non si oui préciser : .....

Troubles alimentaires  oui  non si oui préciser : .....

Troubles du comportement  oui  non si oui préciser : .....

Autre :

**à remplir uniquement si EPILEPSIE****Age de début :**  Nouveau-Né  Nourrisson  3-6 ans  7-10 ans  11-17ans  Adulte (18- XX ans) : .....**Phénoménologie des crises***si plusieurs types au cours de l'évolution, noter les ages et préciser la fréquence si possible (/an, /mois, /jour)*

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Crise Fébrile simple | <input type="checkbox"/> Crise Fébrile complexe           |
| <input type="checkbox"/> Etat de Mal          | <input type="checkbox"/> Crises Sérielles (Orage-Cluster) |
| <input type="checkbox"/> Absence typique      | <input type="checkbox"/> Absence atypique                 |
| <input type="checkbox"/> Myoclonies           | <input type="checkbox"/> Crises Toniques                  |
| <input type="checkbox"/> Crises Atoniques     | <input type="checkbox"/> Crises Tonico-Cloniques          |
| <input type="checkbox"/> Spasmes              | <input type="checkbox"/> Crises Motrices Bilatérales      |

Auras  Végétatifs  Déjà Vu  Visuel  Auditif  Olfactif Autres : \_\_\_\_\_

Crises Focales (Description Succincte) : \_\_\_\_\_

Altération de la Conscience  Oui  Non**Facteurs Favorisants :**  Sommeil  Stimulation Lumineuse  Fièvre  Autres : \_\_\_\_\_**Syndrome Epileptique suspecté (si plusieurs dans l'évolution, numéroter) :**

- Crises Bénignes Néonatales  Crises Bénignes Infantiles  Familiales
- Encéphalopathie Epilept Infantile Précoce avec Myoclonies  EEIP avec Spasmes
- Epilepsie à crises migrantes
- Crises Fébriles Plus  Dravet  Dravet Atypique
- West  Doose  Lennox-Gastaut
- Myoclonique Progressive  Myoclonique non progressive
- Absences de l'enfant  Absences Adolescent  Absences Photosensibles -Jeavons
- Myoclonique Juvénile  Tonico-Clonique Prédominante
- Généralisée autre : \_\_\_\_\_
- Focale à Pointes Centro-temporales  Typique  Atypique
- Encéphalopathie Epileptique avec Pointe-Ondes Continues au cours du Sommeil
- Landau-Kleffner
- Focale avec crises hypermotrices Nocturnes
- Focale avec Hallucinations Auditives  Focale avec Déjà Vu
- Focale autres : \_\_\_\_\_
- Autre : \_\_\_\_\_

**EEG:**

- Suppression-Burst  Hypsarythmie
- PO généralisées  PO focales  PO « liées à l'âge » activées au sommeil
- anomalies du rythme de fond : \_\_\_\_\_

## Annexe IV – Liste des gènes de la dernière version du panel NGS utilisé (556 gènes).

ACAN	ASPM	CDKL5	D2HGDH	FRMPD4	HCFC1	KCTD13	MTR	PCCB	PRSS12	SLC17A5	SYP	WDR62
ACAT1	ASS1	CENPJ	DBT	FTSJ1	HCN1	KCTD7	MMUT	PCDH19	PSAP	SLC1A1	SZT2	WNK3
ACSL4	ASXL1	CEP152	DCX	FUCA1	HCN2	KDM5B	MYCN	PCDH8	PSMD12	SLC1A4	TAB2	WWOX
ACTB	ASXL3	CERT1	DDHD2	GABBR2	HDAC4	KDM5C	MYT1L	PCGF2	PTCHD1	SLC25A13	TAF1	YWHAE
ACTG1	ATIC	CHAMP1	DDX3X	GABRA1	HDAC8	KDM6A	NAA10	PDHA1	PTEN	SLC25A15	TAK2	YY1
ACY1	ATP6AP2	CHD2	DDX6	GABRB2	HEPACAM	KIAA0586	NACC1	PDHX	PTPN11	SLC25A22	TBC1D24	ZBTB18
ADA	ATP7A	CHD4	DEAF1	GABRB3	HERC1	KIAA1109	NAGLU	PEX1	PTS	SLC2A1	TBCK	ZBTB20
ADAT3	ATP7B	CHD5	DEPDC5	GABRD	HEXA	KIF1A	NALCN	PEX12	PUF60	SLC35A2	TBL1XR1	ZC3H14
ADNP	ATR	CHD7	DHCR7	GABRG2	HGSNAT	KLF8	NDE1	PEX6	PURA	SLC35A3	TBR1	ZC4H2
ADSL	ATRX	CHD8	DHX30	GALT	HIVEP2	KLHL15	NDST1	PEX7	QARS1	SLC35C1	TBX1	ZDHHC9
AFF2	AUTS2	CHRNA2	DISC1	GAMT	HMGA2	KMT2A	NDUFA1	PGAP2	QRICH1	SLC46A1	TCF20	ZEB2
AGA	BCKDHA	CHRNA4	DKC1	GAP43	HNRNP2	KMT2C	NECAP1	PGAP3	RAB11B	SLC6A1	TCF4	ZFHX4
AGO1	BCKDHB	CHRNA7	DLG1	GATAD2B	HNRNPK	KMT2D	NEDD4L	PHF21A	RAB39B	SLC6A4	TECR	ZMYND11
AHDC1	BCKDK	CHRN2	DLG3	GATM	HNRNPU	KMT5B	NEXMIF	PHF6	RAC1	SLC6A8	TFE3	ZNF292
AHI1	BCL11A	CIC	DLG4	GBA	HOXA1	L1CAM	NF1	PHF8	RAI1	SLC9A6	THOC6	ZNF711
ALDH18A1	BCOR	CLCN2	DNM1	GCDH	HPRT1	LAMC3	NFIX	PHGDH	RBM10	SMAD4	TIMM8A	ZSWIM6
ALDH3A2	BMP3	CLCN4	DNM3	GCH1	HRAS	LAMP2	NGFR	PHIP	RELN	SMAD6	TLK2	
ALDH5A1	BPTF	CLIC2	DNMT3A	GCSH	HSD17B10	LAS1L	NHLRC1	PIGA	RHEB	SMARCA2	TMLHE	
ALDH7A1	BRAF	CLN3	DNMT3B	GDI1	HUWE1	LGI1	NHS	PIGG	RHOBTB2	SMARCA4	TNK2	
ALDOB	BRD3	CLN5	DPAGT1	GFPT2	IDS	LIMK1	NIPBL	PIGN	RLIM	SMARCB1	TPP1	
ALG1	BRPF1	CLN6	DPM1	GK	IDUA	LRP2	NLGN3	PIGO	RNF135	SMARCE1	TRAPPC9	
ALG12	BRWD1	CLN8	DPP6	GLDC	IGF1	LRRC43	NLGN4X	PIGS	RORA	SMC1A	TRIO	
ALG13	BRWD3	CLTC	DPYD	GLUD1	IGF1R	MACROD2	NONO	PIGV	RORB	SMC3	TRIP12	
ALG3	BTD	CNKSR2	DSCAM	GNAI1	IKBK	MAGEL2	NOVA2	PLCB1	RPL10	SMS	TRPC5	
ALG6	BTF3	CNOT3	DYNC1H1	GNAO1	IL1RAPL1	MAGI2	NPC1	PLP1	RPS6KA3	SOBP	TSC1	
AMT	C12ORF57	CNTN4	DYRK1A	GNB1	IQSEC2	MAN1B1	NPC2	PMM2	SATB2	SON	TSC2	
ANK2	CA8	CNTNAP2	EBF3	GOSR2	ITPR1	MAN2B1	NR2F1	PNKP	SCARB2	SOX11	TSPAN7	
ANK3	CACNA1C	COQ8A	EEF1A2	GPAA1	IVD	MANBA	NRXN1	PNPO	SCN1A	SOX3	TUBA1A	
ANKRD11	CACNA1D	CPA6	EFTUD2	GPC3	KANSL1	MAOA	NRXN2	POGZ	SCN1B	SOX5	TUBB2B	
AP1S2	CACNA1F	CPS1	EHMT1	GPRASP1	KANSL2	MAST1	NSD1	POLG	SCN2A	SOX7	TUSC3	
AP4B1	CACNG2	CRBN	EIF2S3	GRIA1	KAT6A	MBD5	NSD2	POMGNT1	SCN8A	SPTAN1	UBE2A	
AP4E1	CAMK2A	CREBBP	EIF4E	GRIA3	KAT6B	MBTPS2	NSDHL	PORCN	SEMA5A	SRCAP	UBE3A	
AP4M1	CAMK2B	CSDE1	ELP2	GRIA4	KATNAL2	MCPH1	NSUN2	POU1F1	SET	SRD5A3	UBE3B	
AP4S1	CAMTA1	CSNK2A1	EN2	GRID2	KCNA1	MECP2	NTNG1	PPM1D	SETBP1	ST3GAL3	UBR1	
ARFGEF2	CASK	CSTB	EP300	GRIK2	KCNB1	MED12	OCRL	PPP1CB	SETD1A	ST3GAL5	UNC80	
ARHGEF9	CASR	CTCF	EPB41L1	GRIN1	KCNC1	MED13L	OFD1	PPP2R1A	SETD2	STAG1	UPB1	
ARID1A	CBS	CTNBN1	EPM2A	GRIN2A	KCNH1	MED17	OPHN1	PPP2R5D	SETD5	STAMPB	UPF3B	
ARID1B	CC2D1A	CTSF	ERLIN2	GRIN2B	KCNJ10	MED23	OTC	PPP3CA	SGSH	STIL	USP27X	
ARIH1	CCDC22	CUL3	FGD1	GRIP1	KCNK3	MEF2C	OTUD6B	PPT1	SHANK1	STX1A	USP9X	
ARSA	CDH10	CUL4B	FLNA	GTF2I	KCNK9	MET	OXTR	PQBP1	SHANK2	STX1B	VCP	
ARX	CDH9	CUX2	FMR1	GUSB	KCNMA1	MFSDB	PACS1	PRICKLE1	SHANK3	STXB1	VLDLR	
ASAH1	CDK10	CYFIP1	FOLR1	H3-3A	KCNQ2	MID1	PAH	PRKRA	SIN3A	SYN1	VPS13B	
ASH1L	CDK13	CYP11A1	FOXG1	H3-3B	KCNQ3	MMACHC	PAK3	PRODH	SKI	SYNCRIP	WAC	
ASL	CDK5RAP2	CYP27A1	FOXP1	HACE1	KCNQ5	MSL3	PAX5	PRPS1	SLC13A5	SYNGAP1	WDR26	
ASPA	CDK6	CYP2U1	FOXP2	HCCS	KCNT1	MTHFR	PCCA	PRRT2	SLC16A2	SYNJ1	WDR45	

## Annexe V – Description détaillée des CNVs pathogènes et PIEVs identifiés en ACPA.

### Les PIEVS :

- P319-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 4 ans et 6 mois présentant des traits autistiques, une DI modérée, une hypotonie et une dysmorphie a retrouvé une délétion hétérozygote en 2p16.3 (580kb) emportant le gène *NRXN1*, héritée de sa mère qui est asymptomatique. Les délétions 2p16.3 sont des délétions non récurrentes et très hétérogènes. La pénétrance dépend de l'impact de la délétion sur les différents transcrits de gène *NRXN1* qu'elle emporte. Le phénotype des patients est variable associant le plus souvent un retard de développement prédominant sur le langage, une DI et une dysmorphie faciale (195). Un TSA/des traits autistiques sont rapportés chez 43 à 70% des individus (158). Ce PIEV semble donc pouvoir contribuer au phénotype du patient.

- P39-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 3 ans présentant des traits autistiques, une DI sévère, des accès d'hyperventilation et une cryptorchidie gauche a retrouvé une délétion hétérozygote en 15q11.1q11.2 (BP1-BP2) (2.7Mb), héritée du père qui est asymptomatique. Les microdélétions 15q11.2 récurrentes entre les points de cassure BP1 et BP2, qui emportent les gènes *NIPA1* et *NIPA2*, sont responsables d'un phénotype variable pouvant associer un retard de développement, un retard moteur et un TDAH (196). Un TSA/des traits autistiques sont décrits chez 27% des individus. Cette délétion est fréquente, puisque identifiée chez 0.6 à 1.3% des individus présentant un trouble du neurodéveloppement (159). Si ce PIEV peut contribuer au phénotype du patient, il ne peut à lui seul expliquer l'ensemble du phénotype et notamment la DI sévère .

-P321-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 7 ans et 3 mois présentant des traits autistiques, une DI modérée, une dysmorphie et une microcéphalie a retrouvé une délétion hétérozygote en 15q13.3 (BP4-BP5) (1.78Mb), héritée de la mère. Les microdélétions 15q13.3 entre les points de cassures BP4-BP5, emportant les gènes *OTUD7A* et *CHRNA7*, sont responsables d'un phénotype variable associant une DI modérée à sévère, des troubles du langage, une hypotonie, voir une épilepsie, et une microcéphalie peut être présente. Certains patients présentent une dysmorphie mais qui n'est pas spécifique et une cardiopathie est rapportée dans de rares cas (197). La fréquence de cette microdélétion chez les patients présentant une DI est estimée à 0.29%. Un TSA/des traits autistiques sont retrouvés chez 11% des individus (198). Ce PIEV semble donc pouvoir contribuer au phénotype du patient.

-P320-ACPA / P170-ACPA / P38-ACPA / P-41-ACPA / P322-ACPA : L'ACPA réalisée chez 5 patients (4 garçons et 1 fille) a retrouvé 5 délétions hétérozygotes de la région 16p11.2 (2 délétions distale entre les points de cassures BP2-BP3 (héritées de la mère) ; 2 délétions proximales entre les points de cassures BP4-BP5 (une héritée de la mère et une *de novo*) et une délétion proximale-distale entre les points de cassure BP1-BP5 (*de novo*)). Le phénotype des patients est variable, tous présentent des traits autistiques, 4/5 présentent une DI, 2/5 une dysmorphie, 1/5 une obésité et 1/5 une malformation d'organes (rein unique). Les

microdélétions 16p11.2 peuvent être proximales (entre les points de cassures BP4-BP5) et distales (entre les points de cassures BP1-BP4, BP1-BP3 et BP2-BP3) voire proximo-distale (BP1-BP5) mais ces dernières sont peu rapportées. Elles sont responsables d'un phénotype variable associant une DI, des troubles du langage, des troubles psychiatriques type TDAH et schizophrénie, mais également une obésité ainsi qu'une dysmorphie faciale peu spécifique et une macrocéphalie (199). Un TSA/des traits autistiques sont rapportés chez 22% à 41% des patients ayant une délétion proximale (124,162) et chez 24% des patients ayant une délétion distale (161). Ces PIEV semblent donc pouvoir contribuer au phénotype des patients.

- P318-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 11 ans présentant des traits autistiques, une DI, un retard de croissance, et une dysmorphie a retrouvé une duplication hétérozygote 16p11.2 (BP1-BP5) (1.7Mb), *de novo*. Les microduplications 16p11.2 entre les points de cassures BP1-BP5 sont peu décrites, en revanche, les microduplications proximales sont responsables d'un phénotype variable pouvant associer une DI, une épilepsie, un TDAH. Elles sont responsables d'un phénotype miroir par rapport à la délétion, avec en particulier une insuffisance pondérale et une microcéphalie (199). Des TSA/trait autistique sont rapportés chez 26% des individus (162). Ce PIEV semble donc pouvoir contribuer au phénotype des patients.

- P40-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 6 ans et 2 mois présentant un TSA isolé a retrouvé une duplication hétérozygote 17q12 (1.9Mb) héritée du père asymptomatique. Les microduplications 17q12 récurrentes, sont responsables d'un phénotype variable associant une DI, des retards de langage, des troubles moteurs et des troubles du comportement comme un TSA ou des traits autistiques (dont la prévalence n'est pas connue) (200). Ce PIEV semble donc pouvoir contribuer au phénotype du patient.

#### **Les CNVs pathogènes interrompant un gène impliqué dans le neurodéveloppement :**

- P16-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 12 ans et 3 mois présentant des traits autistiques, une DI sévère, une hypotonie, une microcéphalie et une dysmorphie faciale a retrouvé une délétion homozygote en 8q24.3 (24kb) entraînant perte de l'exon 18 du gène *TRAPPC9*. Les variants homozygotes ainsi que des délétions homozygotes complètes ou intra-géniques du gène *TRAPCC9* sont responsables d'un syndrome de DI appelé Mental retardation 13 ou Déficience intellectuelle autosomique récessive par déficit en TRAPPC9. Ce syndrome associe un retard de développement constant avec une DI modérée à sévère, une microcéphalie, une obésité, des anomalies cérébrales ainsi qu'une dysmorphie faciale (201,202). Un TSA/trait autistique sont rapportés chez environ 21% des patients (163). Ce CNV permet donc d'expliquer l'ensemble du phénotype observé chez le patient.

-P19-ACPA : L'ACPA réalisé chez un homme de 29 ans présentant des traits autistique, une DI sévère, une épilepsie, une hypotonie, une avance staturo-pondérale et une dysmorphie faciale, a retrouvé une délétion hétérozygote 18p21.1 (224kb), *de novo*, qui entraîne la perte des exons 5 à 9 du gène *TCF4*. Des variants hétérozygotes perte de fonction et des délétions

du gène *TCF4* sont responsables du syndrome de Pitt-Hopkins. Ce syndrome se caractérise par une dysmorphie faciale caractéristique, un retard global de développement avec une DI modérée à sévère, des anomalies respiratoires (hyperventilation) et de l'épilepsie (203). Un TSA est également très fréquemment rapporté chez les patients (41.7%) (165). Ce CNV permet donc d'expliquer l'ensemble du phénotype observé chez le patient.

**Les CNVs non récurrents et récurrents:**

- 176-ACPA : L'ACPA réalisé chez un garçon de 3 ans et 2 mois présentant des traits autistiques, une DI, une dysmorphie faciale et un hypospade a retrouvé une délétion hétérozygote 9p24.3p23 (13Mb) *de novo*. Les délétions partielles du bras court du chromosome 9 sont responsables du syndrome 9p- ou syndrome d'Alfi. Le phénotype des individus est très variable et se caractérise par une DI, des anomalies uro-génitales, des anomalies digitales (longues phalanges médianes avec des phalanges distales courtes) et une dysmorphie faciale avec une trigonocéphalie (204). Quelques patients ont été rapportés avec des TSA/traits autistiques, mais la prévalence du TSA dans le syndrome n'est pas connue (205). Ce CNV permet donc d'expliquer l'ensemble du phénotype observé chez le patient.

- P22-ACPA : L'ACPA réalisée chez un homme de 34 ans présentant des traits autistiques, un DI sévère et une épilepsie a retrouvé une délétion hétérozygote 9q34.11 (195kb), *de novo*, emportant 3 gènes OMIM dont le gène *STXBP1*. Des microdélétions de la région 9q33.3q34.11 emportant le gène *STXBP1* ont été rapportées chez des patients présentant une encéphalopathie épileptique précoce. Le phénotype des patients associe une épilepsie, un DI sévère à profonde, des troubles moteurs et des anomalies à l'IRM cérébrale (206). Des TSA sont décrites chez environ 20% des patients (164). Ce CNV permet donc d'expliquer l'ensemble du phénotype observé chez le patient.

-P314-ACPA : L'ACPA réalisée chez un homme de 20 ans présentant des traits autistiques, une DI modérée, une dysmorphie faciale, des kystes rénaux, une hernie inguinale, et une scoliose a retrouvé une délétion hétérozygote 10p14p13 (4.97Mb), *de novo*, emportant 10 gènes OMIM dont le gène *GATA3*. Des mutations hétérozygotes du gène *GATA3* sont responsables du syndrome HDR responsable d'une hypoparathyroïdie, d'une surdité neurosensorielle et d'anomalies rénales (207). Les délétions de la région 10p14, emportant le gène *GATA3* sont plus rares et sont responsable de DI et de TSA/traits autistiques, avec des signes variables du syndrome HDR (208). L'association d'une DI avec des traits autistiques et des anomalies rénales chez le patient semble donc expliquer par la présence de ce CNV.

- P178-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 9 ans présentant des traits autistiques, une DI et une dysmorphie a retrouvé une délétion hétérozygote 16p13.3 (1.3Mb), *de novo*, emportant 43 gènes OMIM dont les gènes *HBA1* et *HBA2*. Les délétions terminales 16p13.3 sont responsables du syndrome d'alpha-thalassémie-déficiences intellectuelle (syndrome ATR-16). Les individus porteurs d'une monosomie pure de la région critique ATR-16, comprenant les gènes *HBA1* et *HBA2* peuvent présenter en plus d'une anémie microcytaire, un trouble du



neurodéveloppement associant une DI ainsi qu'une dysmorphie faciale (180). Aucun patient avec TSA ou traits autistiques n'a été rapporté dans la littérature, mais le nombre de patients rapportés est très faible. Ce CNV pourrait expliquer les TNDs présentés par le patient, mais une recherche d'une anémie permettrait de confirmer son implication.

- P15-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 11 ans et 5 mois présentant des traits autistiques, une DI sévère, une hypotonie, une épilepsie et des pieds et mains charnus a retrouvé une délétion hétérozygote 22q13.3 (3.4Mb), *de novo*, emportant le gène *SHANK3*. La délétion 22q13.3, emportant le gène *SHANK3*, est responsable du syndrome de Phelan-McDermid dont le phénotype des patients associe une hypotonie néonatale, un retard de développement global, un retard de langage voire une absence de langage, une DI de sévérité variable, et une dysmorphie faciale variable. Un TSA/des traits autistiques sont très fréquemment rapportés dans ce syndrome (52 à 75% des individus) (78). Ce CNV permet donc d'expliquer l'ensemble du phénotype observé chez le patient.

- P81-ACPA : L'ACPA réalisée chez un garçon de 3 ans présentant des traits autistiques, une DI sévère, un retard de croissance staturo-pondéral et une dysmorphie faciale a retrouvé une délétion hétérozygote 22q11.21 (2.6Mb), *de novo*, emportant de nombreux gènes dont *TBX1*. Le syndrome de microdélétion 22q11.21 entre les points de cassure LCR22 A et B est responsable du syndrome de Di-George. Le spectre clinique du syndrome est très variable associant notamment un retard de développement, des difficultés d'apprentissages, des malformations cardiaques congénitales (malformations conotruncales), des malformations palatines, une dysmorphie faciale, des anomalies vertébrales, un déficit immunitaire (aplasie/hypoplasie thymique) ainsi qu'une hypocalcémie néonatale. Des troubles psychiatriques (schizophrénie précoce) et un TDAH sont fréquents (209) et un TSA/des traits sont décrits chez 15 à 20% des patients (166). Ce CNV permet donc d'expliquer l'ensemble du phénotype observé chez le patient.

#### **Annexe VI – Description détaillée des variants pathogènes/probablement pathogènes et PIEVs identifiées en NGS.**

##### **Les variants probablement pathogènes (classe 4) :**

- P3-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 14 ans présentant un TSA sans DI (mais avec une efficacité intellectuelle borderline, avec un QI total à 82), associé à une dysmorphie, un RCIU, un retard de croissance post natale et une microcéphalie, a retrouvé un variant faux-sens hétérozygote dans le gène *NIPBL* (NM\_0153384) c.6470A>G, p.Asp2157Gly, *de novo*. Les variants pathogènes dans le gène *NIPBL* sont responsables du syndrome de Cornelia de Lange. Ce syndrome est caractérisé par une dysmorphie faciale caractéristique, un retard de croissance, une microcéphalie, des anomalies des membres, une DI (allant de légère à sévère, et dans de rares cas une absence de DI), des troubles du comportement et d'autres malformations d'organes (167). Le phénotype clinique du

syndrome est variable entre les individus, certains ayant un phénotype léger et d'autres beaucoup plus sévère : on distingue une forme classique (sévère) du syndrome et une forme plus légère dite non classique (210). Il s'agit d'un syndrome fréquemment associé au TSA, puisque celui-ci est rapporté chez 42 à 62% des patients (167,168). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature.

-P3-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez une fille de 10 ans présentant un TSA, une DI légère, une dysmorphie faciale et une avance staturo-pondérale, retrouve une variant faux-sens hétérozygote dans le gène *SYNGAP1* (NM\_006772.2) c.1259T>C, p.Phe420Ser, *de novo*. Les variants pathogènes dans le gène *SYNGAP1* sont responsables principalement d'une DI (modérée à sévère dans la majorité des cas, mais pouvant également être légère), d'une épilepsie dans 50 à 85% des cas, et de troubles du comportement, un TSA/ des traits autistiques étant notamment retrouvés chez 50 à 80% des individus ((169,170,211). L'avance staturale n'est pas un signe récurrent du syndrome mais a déjà été rapportée chez quelques patients. Ainsi, malgré l'absence d'épilepsie chez la patiente, le phénotype est concordant avec celui des individus de la littérature.

-P38-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 8 ans et 4 mois présentant un TSA sans DI (mais avec une efficacité intellectuelle borderline, avec un QI total à 81 et des résultats très hétérogène à la Vineland II : Communication : 95 ; Vie quotidienne : 70 ; Socialisation : 59), une microcéphalie, une dysmorphie faciale, une cardiopathie, un RCIU et un retard de croissance postnatal, a retrouvé une variant frameshift hétérozygote dans le gène *ZNF292* (NM\_015021.1) c.6142\_6145del, p.Lys2048Valfs\*11, *de novo*. Des variants pathogènes dans le gène *ZNF192* ont été récemment rapportés chez des individus présentant un trouble du neurodéveloppement syndromique avec une DI de sévérité variable (voir absente), un retard de langage, une épilepsie, un retard de croissance, une microcéphalie et des éléments dysmorphique et malformatifs, notamment des anomalies cardiaques . Un diagnostic de TSA a été réalisé chez 62% d'entre eux (173). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature.

-P58-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 11 ans présentant un TSA avec une DI légère, une macrocéphalie et une épilepsie, retrouve un variant faux-sens hétérozygote dans le gène *PCDH19* (NM\_001184880.1) c.790G>C, p.(Asp264His) présent à l'état mosaïque et absent chez ses parents. Les variants pathogènes dans le gène *PCDH19* sont responsables d'une épilepsie avec DI et des troubles du comportement chez les femmes. Les hommes porteurs hémizygotes ne sont en général pas affectés, mais quelques hommes porteurs en mosaïques ont été rapportés et présentent un phénotype similaire à celui des femmes (212). Si la présence de TSA est fréquente chez les femmes atteintes (213), la prévalence du TSA chez les hommes n'a pas été déterminée car peu de patients ont été décrits (n=15), néanmoins, un TSA/traits autistiques sont retrouvés chez 7 d'entre eux (176). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature.

**Les variants pathogènes (classe 5) :**

-P26-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 17 ans présentant un TSA, une DI légère et une dysmorphie faciale, retrouve un variant frameshift hétérozygote dans le gène *WAC* (NM\_100264.2) c.117\_118del, p.(His39Glnfs\*3), *de novo*. Les variants pathogènes dans le gène *WAC* sont responsables du syndrome DeSanto–Shinawi qui se caractérise par un retard global de développement avec une DI, des troubles du langage, une hypotonie et une dysmorphie faciale. Peu de patients ont été rapportés dans la littérature (une vingtaine) et un TSA/des traits autistiques sont rapportés chez environ 20% d'entre eux (171). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature.

-P27-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 10 ans et 6 mois présentant un TSA sans DI, une dysmorphie et un retard de croissance staturo-pondéral, retrouve un variant faux-sens hétérozygote dans le gène *PTPN11* (NM\_100264.2) c.317A>G, p.Asp106Gly, hérité de sa mère. Les variants pathogènes dans le gène *PTPN11* sont responsables du syndrome de Noonan. Ce syndrome est responsable d'une atteinte multisystémique, caractérisée par une petite taille, une dysmorphie faciale caractéristique, des anomalies congénitales (cardiaques) et un risque de tumeurs pendant l'enfance. Un retard de développement psychomoteur peut être observé avec une hypotonie, un retard de langage, voire une déficience intellectuelle dans 20% des cas (214). La prévalence du TSA dans le syndrome est d'environ 30% (172). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature.

-P40-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 17 ans présentant un TSA avec une DI modérée, une bicuspidie aortique et un spina bifida, retrouve un variant frameshift hétérozygote dans le gène *FOXP1* (NM\_032682.5) c.1705\_1706dup, p.Ser570Leufs\*46, *de novo*. Les variants pathogènes dans le gène *FOXP1* sont responsable d'un syndrome associant un retard global de développement avec une DI légère à modérée, des troubles du langage (qui représentent une des caractéristiques principales du syndrome), une dysmorphie faciale et des malformations (cardiaques, cérébrales, urogénitale). Un diagnostic de TSA est fréquent dans le syndrome puisque rapporté chez environ 50% des individus (174). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature.

-P41-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez une fille de 9 ans présentant un TSA avec une DI modérée, une puberté précoce et une syndactylie, retrouve un variant d'épissage hétérozygote dans le gène *SOX5* (NM\_152989.5) c.931+3A>C, p. ?, *de novo*. Les variants pathogènes dans le gène *SOX5* sont responsables du syndrome de Lamb-Shaffer. Le spectre clinique du syndrome associe un retard de développement global, avec une DI (légère à modérée ou borderline), des troubles du comportement et une dysmorphie faciale. Un TSA est rapporté chez 24% des patients (175). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature

-P63-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 14 ans présentant un TSA avec une DI, une dysmorphie et une dysharmonie maxillo-mandibulaire, retrouve un variant frameshift hétérozygote dans le gène *SETD5* (NM\_001080517) c.2591dup, p.Ser865Glufs\*35,

*de novo*. Les variants pathogènes dans le gène *SETD5* sont responsables d'un retard de développement global avec une DI, des anomalies squelettiques et gastro-intestinales ainsi qu'une dysmorphie faciale et des troubles psychiatriques (215). Un TSA/ des traits autistiques sont retrouvés chez environ 23.8% des individus (177). Le phénotype du patient est donc concordant avec celui des individus de la littérature.

**Les facteurs de susceptibilité aux TNDs :**

-P64-NGS : Le séquençage haut-débit réalisé chez un garçon de 19 ans présentant un TSA avec une DI, retrouve une variant non-sens hémizygote dans le gène *NLGN4X* (NM\_001282145.1) c.1899G>A ; p.Trp633\*, hérité de sa mère. Des variants de ce gène *ont été rapporté* chez des hommes présentant un phénotype très variable allant d'une DI avec ou sans TSA (92) à un TSA sans DI (91). Une délétion complète de de ce gène a également été rapportée chez des patients asymptomatiques (216).

-P33-NGS : La délétion 16p11.2 suspectée par le séquençage haut-débit et confirmé en ACPA a été mis en évidence chez un garçon de 13 ans présentant un TSA avec une DI et une tétralogie de Fallot. Si le TSA et la DI peuvent être en partie expliquées par la présence de cette délétion, ce n'est pas le cas de la cardiopathie complexe (Annexe 4).

## BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5th ed. American Psychiatric Association; 2013. 947 p
2. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. juin 2011;127(6):1034-42.
3. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2:217-50.
4. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv f Psychiatrie*. juin 1944;117(1):76-136.
5. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med*. févr 1981;11(1):115-29.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III). 3rd ed. American Psychiatric Association; 1980
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R). 3rd ed., revised. American Psychiatric Association; 1987.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. American Psychiatric Association; 1994.
9. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association; 2000. 915 p.
10. Robins DL, Dumont-Mathieu TM. Early screening for autism spectrum disorders: update on the modified checklist for autism in toddlers and other measures. *J Dev Behav Pediatr*. avr 2006;27(2 Suppl):S111-119.
11. Rutter M, Bailey A, Lord C. Social communication questionnaire (SCQ). In: *Western psychological services*. 2003.
12. Lord C, Rutter M, Le Couteur 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*. oct 1994;24(5):659-85.
13. Lord C, Rutter M, DiLavore PC, Risi S, Gotham K, Bishop SL (2012) Autism diagnostic observation schedule, Second Edition (ADOS-2) Modules 1–4. Western Psychological Services, Los Angeles
14. Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. *J Child Psychol Psychiatry*. mars 2002;43(3):307-25.
15. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 20 mars 2017;38:81-102.

16. Fombonne E. Editorial: The rising prevalence of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2018;59(7):717-20.
17. Delobel-Ayoub M. La prévalence des TSA continue de croître en France : données récentes des registres des handicaps de l'enfant. *BEH*. 2019
18. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*. juin 2009;65(6):591-8.
19. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res*. 22 mars 2011;1380:42-77.
20. Bishop DVM, Jacobs PA, Lachlan K, Wellesley D, Barnicoat A, Boyd PA, et al. Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Arch Dis Child*. oct 2011;96(10):954-9.
21. Ross JL, Tartaglia N, Merry DE, Dalva M, Zinn AR. Behavioral phenotypes in males with XYY and possible role of increased NLGN4Y expression in autism features. *Genes Brain Behav*. févr 2015;14(2):137-44.
22. Jacquemont S, Coe BP, Hersch M, Duyzend MH, Krumm N, Bergmann S, et al. A higher mutational burden in females supports a « female protective model » in neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet*. 6 mars 2014;94(3):415-25.
23. Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*. 2002;6(6):248-54.
24. Navarro-Pardo E, López-Ramón F, Alonso-Esteban Y, Alcántud-Marín F. Diagnostic Tools for Autism Spectrum Disorders by Gender: Analysis of Current Status and Future Lines. *Children (Basel)*. 29 mars 2021;8(4):262.
25. Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happé F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. août 2012;51(8):788-97.
26. Giarelli E, Wiggins LD, Rice CE, Levy SE, Kirby RS, Pinto-Martin J, et al. Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil Health J*. avr 2010;3(2):107-16.
27. Kim SH, Macari S, Koller J, Chawarska K. Examining the phenotypic heterogeneity of early autism spectrum disorder: subtypes and short-term outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*. janv 2016;57(1):93-102.
28. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet*. 8 mars 2014;383(9920):896-910.
29. Chiang H-M, Wineman I. Factors associated with quality of life in individuals with autism spectrum disorders: A review of literature. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 1 août 2014;8(8):974-86.

30. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord.* nov 2010;40(11):1361-70.
31. Rao PA, Landa RJ. Association between severity of behavioral phenotype and comorbid attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorders. *Autism.* avr 2014;18(3):272-80.
32. Sinzig J, Morsch D, Bruning N, Schmidt MH, Lehmkuhl G. Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 31 janv 2008;2(1):4.
33. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, Coory M, Williams K. A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder - epilepsy and mortality. *Dev Med Child Neurol.* avr 2012;54(4):306-12.
34. Timonen-Soivio L, Vanhala R, Malm H, Leivonen S, Jokiranta E, Hinkka-Yli-Salomäki S, et al. The association between congenital anomalies and autism spectrum disorders in a Finnish national birth cohort. *Dev Med Child Neurol.* janv 2015;57(1):75-80.
35. Chen C-Y, Chen K-H, Liu C-Y, Huang S-L, Lin K-M. Increased risks of congenital, neurologic, and endocrine disorders associated with autism in preschool children: cognitive ability differences. *J Pediatr.* mars 2009;154(3):345-50, 350.e1.
36. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* août 2008;47(8):921-9.
37. Romero M, Aguilar JM, Del-Rey-Mejías Á, Mayoral F, Rapado M, Peciña M, et al. Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM-IV-TR and DSM-5 diagnosis. *Int J Clin Health Psychol.* 2016;16(3):266-75.
38. Lai M-C, Kasseh C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* oct 2019;6(10):819-29.
39. Levy SE, Giarelli E, Lee L-C, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr.* mai 2010;31(4):267-75.
40. Pacheva I, Ivanov I, Yordanova R, Gaberova K, Galabova F, Panova M, et al. Epilepsy in Children with Autistic Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 25 janv 2019;6(2):15.
41. Mpaka DM, Okitundu DLE-A, Ndjukendi AO, N'situ AM, Kinsala SY, Mukau JE, et al. Prevalence and comorbidities of autism among children referred to the outpatient clinics for neurodevelopmental disorders. *Pan Afr Med J.* 2016;25:82.

42. Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement, 10e édition (cim-10). 1993.
43. Schalock RL, Luckasson R. A Systematic Approach to Subgroup Classification in Intellectual Disability. *Intellect Dev Disabil*. 1 oct 2015;53(5):358-66.
44. Sparrow S, Cicchetti D, Balla D. Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland™-II). In: Pearson. San Antonio, Tex.; 2005.
45. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities*. 1 mars 2011;32(2):419-36.
46. Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):117-34.
47. McKenzie K, Milton M, Smith G, Ouellette-Kuntz H. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues. *Curr Dev Disord Rep*. 1 juin 2016;3(2):104-15.
48. Inserm. Déficience intellectuelle: Expertise collectives, synthèse et recommandations. Les éditions Inserm; 2016.
49. Charman T, Pickles A, Simonoff E, Chandler S, Loucas T, Baird G. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med*. mars 2011;41(3):619-27.
50. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 27 avr 2018;67(6):1-23.
51. Sappok T, Diefenbacher A, Budczies J, Schade C, Grubich C, Bergmann T, et al. Diagnosing autism in a clinical sample of adults with intellectual disabilities: how useful are the ADOS and the ADI-R? *Res Dev Disabil*. mai 2013;34(5):1642-55.
52. Thurm A, Farmer C, Salzman E, Lord C, Bishop S. State of the Field: Differentiating Intellectual Disability From Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:5261
53. Polyak A, Kubina RM, Girirajan S. Comorbidity of intellectual disability confounds ascertainment of autism: implications for genetic diagnosis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2015;168(7):600-8.
54. Miles J h., Takahashi T n., Bagby S, Sahota P k., Vaslow D f., Wang C h., et al. Essential versus complex autism: Definition of fundamental prognostic subtypes. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;135A(2):171-80.
55. Tordjman S, Cohen D, Anderson GM, Botbol M, Canitano R, Coulon N, et al. Repint of « Reframing autism as a behavioral syndrome and not a specific mental disorder:



- Implications of genetic and phenotypic heterogeneity ». *Neurosci Biobehav Rev.* juin 2018;89:132-50.
56. Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN, Guest JR, Gibson AD, Johnson-Williams L, et al. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int.* mars 2016;88:288-98.
  57. Traver S, Geoffray M-M, Mazières L, Geneviève D, Michelon C, Picot M-C, et al. Association between prenatal and perinatal factors and the severity of clinical presentation of children with ASD: Report from the ELENA COHORT. *Journal of Psychiatric Research.* 1 mai 2021;137:634-42.
  58. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 24 avr 2013;309(16):1696-703.
  59. Landrigan PJ, Lambertini L, Birnbaum LS. A Research Strategy to Discover the Environmental Causes of Autism and Neurodevelopmental Disabilities. *Environ Health Perspect.* juill 2012;120(7):a258-60.
  60. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry.* sept 1977;18(4):297-321.
  61. Colvert E, Tick B, McEwen F, Stewart C, Curran SR, Woodhouse E, et al. Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample. *JAMA Psychiatry.* mai 2015;72(5):415-23.
  62. Constantino JN, Todd RD. Autistic Traits in the General Population: A Twin Study. *Archives of General Psychiatry.* 1 mai 2003;60(5):524-30.
  63. Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry.* mai 2016;57(5):585-95.
  64. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA.* 7 mai 2014;311(17):1770-7.
  65. A Full Genome Screen for Autism with Evidence for Linkage to a Region on Chromosome 7q. *Human Molecular Genetics.* 1 mars 1998;7(3):571-8.
  66. Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature.* 28 mai 2009;459(7246):528-33.
  67. Weiss LA, Arking DE, Gene Discovery Project of Johns Hopkins & the Autism Consortium, Daly MJ, Chakravarti A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature.* 8 oct 2009;461(7265):802-8.
  68. Chaste P, Klei L, Sanders SJ, Hus V, Murtha MT, Lowe JK, et al. A genome-wide association study of autism using the Simons Simplex Collection: Does reducing

- phenotypic heterogeneity in autism increase genetic homogeneity? *Biol Psychiatry*. 1 mai 2015;77(9):775-84.
69. Ma D, Salyakina D, Jaworski JM, Konidari I, Whitehead PL, Andersen AN, et al. A genome-wide association study of autism reveals a common novel risk locus at 5p14.1. *Ann Hum Genet*. mai 2009;73(Pt 3):263-73.
  70. Connolly JJ, Glessner JT, Hakonarson H. A genome-wide association study of autism incorporating autism diagnostic interview-revised, autism diagnostic observation schedule, and social responsiveness scale. *Child Dev*. févr 2013;84(1):17-33.
  71. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet*. mars 2019;51(3):431-44.
  72. Aguilar-Lacasaña S, Vilor-Tejedor N, Jansen PR, López-Vicente M, Bustamante M, Burgaleta M, et al. Polygenic risk for ADHD and ASD and their relation with cognitive measures in school children. *Psychological Medicine*. undefined/ed;1-9.
  73. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 6 août 2009;460(7256):748-52.
  74. Benvenuto A, Moavero R, Alessandrelli R, Manzi B, Curatolo P. Syndromic autism: causes and pathogenetic pathways. *World J Pediatr*. août 2009;5(3):169-76.
  75. Molloy CA, Murray DS, Kinsman A, Castillo H, Mitchell T, Hickey FJ, et al. Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism. *J Intellect Disabil Res*. févr 2009;53(2):143-51.
  76. Giagulli VA, Campone B, Castellana M, Salzano C, Fisher AD, de Angelis C, et al. Neuropsychiatric Aspects in Men with Klinefelter Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(2):109-15.
  77. Oberman LM, Boccuto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 27 août 2015;10(1):105.
  78. Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism*. 11 juin 2013;4(1):18.
  79. Bissell S, Wilde L, Richards C, Moss J, Oliver C. The behavioural phenotype of Potocki-Lupski syndrome: a cross-syndrome comparison. *J Neurodev Disord*. 10 janv 2018;10:2.
  80. Bonati M, Russo S, Finelli P, Valsecchi M, Cogliati F, Cavalleri F, et al. Evaluation of autism traits in Angelman syndrome: A resource to unfold autism genes. *Neurogenetics*. 1 sept 2007;8:169-78.

81. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree MBM, et al. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry*. juin 2014;171(6):627-39.
82. Laje G, Morse R, Richter W, Ball J, Pao M, Smith ACM. Autism spectrum features in Smith–Magenis syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2010;154C(4):456-62.
83. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Mol Autism*. 21 sept 2010;1(1):12.
84. Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, Rodriguez-Revenga L. Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene. *Clin Genet*. févr 2018;93(2):197-205.
85. Clifford S, Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Taylor AK, Loesch DZ. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *J Autism Dev Disord*. avr 2007;37(4):738-47.
86. Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. oct 2015;2(10):909-16.
87. Robert C, Pasquier L, Cohen D, Fradin M, Canitano R, Damaj L, et al. Role of Genetics in the Etiology of Autistic Spectrum Disorder: Towards a Hierarchical Diagnostic Strategy. *Int J Mol Sci*. 12 mars 2017;18(3):E618.
88. Numis AL, Major P, Montenegro MA, Muzykewicz DA, Pulsifer MB, Thiele EA. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 15 mars 2011;76(11):981-7.
89. Tan M-H, Mester J, Peterson C, Yang Y, Chen J-L, Rybicki LA, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet*. 7 janv 2011;88(1):42-56.
90. Busch RM, Srivastava S, Hogue O, Frazier TW, Klaas P, Hardan A, et al. Neurobehavioral phenotype of autism spectrum disorder associated with germline heterozygous mutations in PTEN. *Transl Psychiatry*. 8 oct 2019;9(1):1-9.
91. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet*. mai 2003;34(1):27-9.
92. Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard M-P, 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*. mars 2004;74(3):552-7.
93. Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet*. janv 2007;39(1):25-7.

94. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 13 nov 2014;515(7526):216-21.
95. O’Roak BJ, Vives L, Fu W, Egertson JD, Stanaway IB, Phelps IG, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science*. 21 déc 2012;338(6114):1619-22.
96. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 4 avr 2012;485(7397):237-41.
97. O’Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet*. juin 2011;43(6):585-9.
98. Chahrour MH, Yu TW, Lim ET, Ataman B, Coulter ME, Hill RS, et al. Whole-Exome Sequencing and Homozygosity Analysis Implicate Depolarization-Regulated Neuronal Genes in Autism. *PLOS Genetics*. 12 avr 2012;8(4):e1002635.
99. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*. 26 avr 2012;74(2):285-99.
100. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma’ayan A, Samocha KE, Sabo A, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. mai 2012;485(7397):242-5.
101. He Z, O’Roak BJ, Smith JD, Wang G, Hooker S, Santos-Cortez RLP, et al. Rare-variant extensions of the transmission disequilibrium test: application to autism exome sequence data. *Am J Hum Genet*. 2 janv 2014;94(1):33-46.
102. Lim ET, Raychaudhuri S, Sanders SJ, Stevens C, Sabo A, MacArthur DG, et al. Rare complete knockouts in humans: population distribution and significant role in autism spectrum disorders. *Neuron*. 23 janv 2013;77(2):235-42.
103. Liu L, Lei J, Sanders SJ, Willsey AJ, Kou Y, Cicek AE, et al. DAWN: a framework to identify autism genes and subnetworks using gene expression and genetics. *Molecular Autism*. 6 mars 2014;5(1):22.
104. Willsey AJ, Sanders SJ, Li M, Dong S, Tebbenkamp AT, Muhle RA, et al. Coexpression Networks Implicate Human Midfetal Deep Cortical Projection Neurons in the Pathogenesis of Autism. *Cell*. 21 nov 2013;155(5):997-1007.
105. Yu TW, Chahrour MH, Coulter ME, Jiralerspong S, Okamura-Ikeda K, Ataman B, et al. Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron*. 23 janv 2013;77(2):259-73.
106. An JY, Cristino AS, Zhao Q, Edson J, Williams SM, Ravine D, et al. Towards a molecular characterization of autism spectrum disorders: an exome sequencing and systems approach. *Transl Psychiatry*. juin 2014;4(6):e394-e394.

107. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 13 nov 2014;515(7526):209-15.
108. Samocha KE, Robinson EB, Sanders SJ, Stevens C, Sabo A, McGrath LM, et al. A framework for the interpretation of de novo mutation in human disease. *Nat Genet*. sept 2014;46(9):944-50.
109. Krumm N, Turner TN, Baker C, Vives L, Mohajeri K, Witherspoon K, et al. Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nat Genet*. juin 2015;47(6):582-8.
110. C Yuen RK, Merico D, Bookman M, L Howe J, Thiruvahindrapuram B, Patel RV, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*. avr 2017;20(4):602-11.
111. Werling DM, Brand H, An J-Y, Stone MR, Zhu L, Glessner JT, et al. An analytical framework for whole-genome sequence association studies and its implications for autism spectrum disorder. *Nat Genet*. 26 avr 2018;50(5):727-36.
112. Onay H, Kacamak D, Kavasoglu A, Akgun B, Yalcinli M, Kose S, et al. Mutation Analysis of the NRXN1 Gene in Autism Spectrum Disorders. *Balkan J Med Genet*. 31 déc 2016;19(2):17-22.
113. Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet*. févr 2014;15(2):133-41.
114. Huguet G, Benabou M, Bourgeron T. The Genetics of Autism Spectrum Disorders. In: Sassone-Corsi P, Christen Y, éditeurs. *A Time for Metabolism and Hormones* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 29 sept 2021]. p. 101-29. (Research and Perspectives in Endocrine Interactions). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-27069-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-27069-2_11)
115. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An J-Y, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 6 févr 2020;180(3):568-584.e23.
116. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warrier V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychol Med*. oct 2021;51(13):2260-73.
117. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*. 20 avr 2007;316(5823):445-9.
118. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*. févr 2008;82(2):477-88.
119. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*. 15 juill 2010;466(7304):368-72.

120. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*. 9 juin 2011;70(5):863-85.
121. Jacquemont M-L, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *J Med Genet*. nov 2006;43(11):843-9.
122. Casey JP, Magalhaes T, Conroy JM, Regan R, Shah N, Anney R, et al. A novel approach of homozygous haplotype sharing identifies candidate genes in autism spectrum disorder. *Hum Genet*. avr 2012;131(4):565-79.
123. Gamsiz ED, Viscidi EW, Frederick AM, Nagpal S, Sanders SJ, Murtha MT, et al. Intellectual disability is associated with increased runs of homozygosity in simplex autism. *Am J Hum Genet*. 11 juill 2013;93(1):103-9.
124. Hanson E, Bernier R, Porche K, Jackson FI, Goin-Kochel RP, Snyder LG, et al. The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2015;77(9):785-93.
125. Viñas-Jornet M, Esteba-Castillo S, Gabau E, Ribas-Vidal N, Baena N, San J, et al. A common cognitive, psychiatric, and dysmorphic phenotype in carriers of NRXN1 deletion. *Mol Genet Genomic Med*. nov 2014;2(6):512-21.
126. Liu X, Takumi T. Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. *Biochem Biophys Res Commun*. 19 sept 2014;452(2):244-53.
127. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med*. avr 2016;22(4):345-61.
128. Bourgeron T. Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *C R Biol*. août 2016;339(7-8):300-7.
129. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet*. août 2014;46(8):881-5.
130. Lyall K, Constantino JN, Weisskopf MG, Roberts AL, Ascherio A, Santangelo SL. Parental social responsiveness and risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*. août 2014;71(8):936-42.
131. Weiner DJ, Wigdor EM, Ripke S, Walters RK, Kosmicki JA, Grove J, et al. Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nat Genet*. juill 2017;49(7):978-85.
132. Ziats CA, Patterson WG, Friez M. Syndromic Autism Revisited: Review of the Literature and Lessons Learned. *Pediatr Neurol*. janv 2021;114:21-5.

133. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nature Reviews Genetics*. 27 oct 2015;17:9.
134. Myers SM, Challman TD, Bernier R, Bourgeron T, Chung WK, Constantino JN, et al. Insufficient Evidence for « Autism-Specific » Genes. *Am J Hum Genet*. 7 mai 2020;106(5):587-95.
135. Coe BP, Stessman HAF, Sulovari A, Geisheker MR, Bakken TE, Lake AM, et al. Neurodevelopmental disease genes implicated by de novo mutation and copy number variation morbidity. *Nat Genet*. janv 2019;51(1):106-16.
136. Jensen M, Smolen C, Girirajan S. Gene discoveries in autism are biased towards comorbidity with intellectual disability. *J Med Genet*. sept 2020;57(9):647-52.
137. De Rubeis S, Siper PM, Durkin A, Weissman J, Muratet F, Halpern D, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Mol Autism*. 27 avr 2018;9:31.
138. Gonzalez-Mantilla AJ, Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. A Cross-Disorder Method to Identify Novel Candidate Genes for Developmental Brain Disorders. *JAMA Psychiatry*. mars 2016;73(3):275-83.
139. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Genetics evaluation for the etiologic diagnosis of autism spectrum disorders. *Genet Med*. janv 2008;10(1):4-12.
140. Schaefer GB, Mendelsohn NJ, Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. mai 2013;15(5):399-407.
141. Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. avr 2010;125(4):e727-735.
142. Husson T, Lecoquierre F, Cassinari K, Charbonnier C, Quenez O, Goldenberg A, et al. Rare genetic susceptibility variants assessment in autism spectrum disorder: detection rate and practical use. *Transl Psychiatry*. 24 févr 2020;10(1):1-8.
143. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, Kaur G, Thiruvahindrapuram B, Lionel AC, et al. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA*. 1 sept 2015;314(9):895-903.
144. McGrew SG, Peters BR, Crittendon JA, Veenstra-Vanderweele J. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in an autism primary care practice: which guidelines to implement? *J Autism Dev Disord*. août 2012;42(8):1582-91.
145. Rossi M, El-Khechen D, Black MH, Farwell Hagman KD, Tang S, Powis Z. Outcomes of Diagnostic Exome Sequencing in Patients With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorders. *Pediatr Neurol*. mai 2017;70:34-43.e2.

146. Du X, Gao X, Liu X, Shen L, Wang K, Fan Y, et al. Genetic Diagnostic Evaluation of Trio-Based Whole Exome Sequencing Among Children With Diagnosed or Suspected Autism Spectrum Disorder. *Front Genet.* 2018;9:594.
147. Aspromonte MC, Bellini M, Gasparini A, Carraro M, Bettella E, Polli R, et al. Characterization of intellectual disability and autism comorbidity through gene panel sequencing. *Hum Mutat.* sept 2019;40(9):1346-63.
148. Alvarez-Mora MI, Calvo Escalona R, Puig Navarro O, Madrigal I, Quintela I, Amigo J, et al. Comprehensive molecular testing in patients with high functioning autism spectrum disorder. *Mutat Res.* mars 2016;784-785:46-52.
149. Schaefer GB. Clinical Genetic Aspects of ASD Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 29 janv 2016;17(2):180.
150. Martinez-Granero F, Blanco-Kelly F, Sanchez-Jimeno C, Avila-Fernandez A, Arteché A, Bustamante-Aragones A, et al. Comparison of the diagnostic yield of aCGH and genome-wide sequencing across different neurodevelopmental disorders. *NPJ Genom Med.* 25 mars 2021;6(1):25.
151. Monteiro S, Pinto J, Mira Coelho A, Leão M, Dória S. Identification of Copy Number Variation by Array-CGH in Portuguese Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorders. *Neuropediatrics.* déc 2019;50(6):367-77.
152. Steemers FJ, Chang W, Lee G, Barker DL, Shen R, Gunderson KL. Whole-genome genotyping with the single-base extension assay. *Nat Methods.* janv 2006;3(1):31-3.
153. Mary L, Piton A, Schaefer E, Mattioli F, Nourisson E, Feger C, et al. Disease-causing variants in TCF4 are a frequent cause of intellectual disability: lessons from large-scale sequencing approaches in diagnosis. *Eur J Hum Genet.* juill 2018;26(7):996-1006.
154. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* mai 2015;17(5):405-24.
155. Kircher M, Witten DM, Jain P, O’Roak BJ, Cooper GM, Shendure J. A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet.* mars 2014;46(3):310-5.
156. Ng PC, Henikoff S. SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.* 1 juill 2003;31(13):3812-4.
157. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* avr 2010;7(4):248-9.
158. Castronovo P, Baccarin M, Ricciardello A, Picinelli C, Tomaiuolo P, Cucinotta F, et al. Phenotypic spectrum of NRXN1 mono- and bi-allelic deficiency: A systematic review. *Clin Genet.* janv 2020;97(1):125-37.



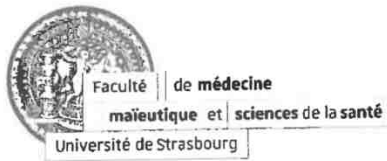
159. Butler MG. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. *J Intellect Disabil Res.* juin 2017;61(6):568-79.
160. Gillentine MA, Berry LN, Goin-Kochel RP, Ali MA, Ge J, Guffey D, et al. The Cognitive and Behavioral Phenotypes of Individuals with CHRNA7 Duplications. *J Autism Dev Disord.* mars 2017;47(3):549-62.
161. Loviglio MN, Leleu M, Männik K, Passeggeri M, Giannuzzi G, van der Werf I, et al. Chromosomal contacts connect loci associated with autism, BMI and head circumference phenotypes. *Mol Psychiatry.* juin 2017;22(6):836-49.
162. Niarchou M, Chawner SJRA, Doherty JL, Maillard AM, Jacquemont S, Chung WK, et al. Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Transl Psychiatry.* 16 janv 2019;9(1):8.
163. Hnoonual A, Graidist P, Kritsaneepaiboon S, Limprasert P. Novel Compound Heterozygous Mutations in the TRAPPC9 Gene in Two Siblings With Autism and Intellectual Disability. *Front Genet.* 2019;10:61.
164. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, et al. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology.* 8 mars 2016;86(10):954-62.
165. Watkins A, Bissell S, Moss J, Oliver C, Clayton-Smith J, Haye L, et al. Behavioural and psychological characteristics in Pitt-Hopkins syndrome: a comparison with Angelman and Cornelia de Lange syndromes. *J Neurodev Disord.* 5 oct 2019;11(1):24.
166. Ousley O, Evans AN, Fernandez-Carriba S, Smearman EL, Rockers K, Morrier MJ, et al. Examining the Overlap between Autism Spectrum Disorder and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Int J Mol Sci.* 18 mai 2017;18(5).
167. Oliver C, Arron K, Sloneem J, Hall S. Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: case-control study. *The British Journal of Psychiatry.* déc 2008;193(6):466-70.
168. Srivastava S, Landy-Schmitt C, Clark B, Kline AD, Specht M, Grados MA. Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* juin 2014;164A(6):1400-10.
169. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, et al. SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology.* 8 janv 2019;92(2):e96-107.
170. Kimura Y, Akahira-Azuma M, Harada N, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Novel SYNGAP1 variant in a patient with intellectual disability and distinctive dysmorphisms. *Congenit Anom (Kyoto).* nov 2018;58(6):188-90.
171. Leonardi E, Bellini M, Aspromonte MC, Polli R, Mercante A, Ciaccio C, et al. A Novel WAC Loss of Function Mutation in an Individual Presenting with Encephalopathy

- Related to Status Epilepticus during Sleep (ESES). *Genes (Basel)*. 24 mars 2020;11(3):344.
172. Garg S, Brooks A, Burns A, Burkitt-Wright E, Kerr B, Huson S, et al. Autism spectrum disorder and other neurobehavioural comorbidities in rare disorders of the Ras/MAPK pathway. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;59(5):544-9.
  173. Mirzaa GM, Chong JX, Piton A, Popp B, Foss K, Guo H, et al. De novo and inherited variants in ZNF292 underlie a neurodevelopmental disorder with features of autism spectrum disorder. *Genet Med*. mars 2020;22(3):538-46.
  174. Lozano R, Vino A, Lozano C, Fisher SE, Deriziotis P. A de novo FOXP1 variant in a patient with autism, intellectual disability and severe speech and language impairment. *Eur J Hum Genet*. déc 2015;23(12):1702-7.
  175. Zawerton A, Mignot C, Sigafos A, Blackburn PR, Haseeb A, McWalter K, et al. Widening of the genetic and clinical spectrum of Lamb–Shaffer syndrome, a neurodevelopmental disorder due to SOX5 haploinsufficiency. *Genet Med*. mars 2020;22(3):524-37.
  176. Yang X, Chen J, Zheng B, Liu X, Cao Z, Wang X. PCDH19-Related Epilepsy in Early Onset of Chinese Male Patient: Case Report and Literature Review. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:311.
  177. Fernandes IR, Cruz ACP, Ferrasa A, Phan D, Herai RH, Muotri AR. Genetic variations on SETD5 underlying autistic conditions. *Dev Neurobiol*. mai 2018;78(5):500-18.
  178. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med*. 14 févr 2008;358(7):667-75.
  179. Fernandez BA, Roberts W, Chung B, Weksberg R, Meyn S, Szatmari P, et al. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *J Med Genet*. mars 2010;47(3):195-203.
  180. Babbs C, Brown J, Horsley SW, Slater J, Maifoshie E, Kumar S, et al. ATR-16 syndrome: mechanisms linking monosomy to phenotype. *J Med Genet*. juin 2020;57(6):414-21.
  181. Kalsner L, Twachtman-Bassett J, Tokarski K, Stanley C, Dumont-Mathieu T, Cotney J, et al. Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: Findings and implications. *Mol Genet Genomic Med*. mars 2018;6(2):171-85.
  182. Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*. 1 févr 2014;535(1):70-8.
  183. Ho KS, Wassman ER, Baxter AL, Hensel CH, Martin MM, Prasad A, et al. Chromosomal Microarray Analysis of Consecutive Individuals with Autism Spectrum Disorders Using

- an Ultra-High Resolution Chromosomal Microarray Optimized for Neurodevelopmental Disorders. *Int J Mol Sci.* 9 déc 2016;17(12):2070.
184. Arteche-López A, Gómez Rodríguez MJ, Sánchez Calvin MT, Quesada-Espinosa JF, Lezana Rosales JM, Palma Milla C, et al. Towards a Change in the Diagnostic Algorithm of Autism Spectrum Disorders: Evidence Supporting Whole Exome Sequencing as a First-Tier Test. *Genes (Basel).* 12 avr 2021;12(4):560.
  185. Fan Y, Du X, Liu X, Wang L, Li F, Yu Y. Rare Copy Number Variations in a Chinese Cohort of Autism Spectrum Disorder. *Front Genet.* 2018;9:665.
  186. Zhou W-Z, Zhang J, Li Z, Lin X, Li J, Wang S, et al. Targeted resequencing of 358 candidate genes for autism spectrum disorder in a Chinese cohort reveals diagnostic potential and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* juin 2019;40(6):801-15.
  187. Chérot E, Keren B, Dubourg C, Carré W, Fradin M, Lavillaureix A, et al. Using medical exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: Experience of 2 clinical units and 216 patients. *Clin Genet.* mars 2018;93(3):567-76.
  188. Stefanski A, Calle-López Y, Leu C, Pérez-Palma E, Pestana-Knight E, Lal D. Clinical sequencing yield in epilepsy, autism spectrum disorder, and intellectual disability: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* janv 2021;62(1):143-51.
  189. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 14 mai 2010;86(5):749-64.
  190. Lee JS, M.D, Hwang H, M.D, Kim SY, M.D, et al. Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. *Annals of Laboratory Medicine.* 28 sept 2018;38(5):473-80.
  191. Gilissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT, van de Vorst M, van Bon BWM, Willemsen MH, et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 17 juill 2014;511(7509):344-7.
  192. Yang Y, Muzny DM, Reid JG, Bainbridge MN, Willis A, Ward PA, et al. Clinical Whole-Exome Sequencing for the Diagnosis of Mendelian Disorders. *N Engl J Med.* 17 oct 2013;369(16):1502-11.
  193. Redin C, Gérard B, Lauer J, Herenger Y, Muller J, Quartier A, et al. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet.* nov 2014;51(11):724-36.
  194. Martínez F, Caro-Llopis A, Roselló M, Oltra S, Mayo S, Monfort S, et al. High diagnostic yield of syndromic intellectual disability by targeted next-generation sequencing. *J Med Genet.* 2017;54(2):87-92.

195. Al Shehhi M, Forman EB, Fitzgerald JE, McInerney V, Krawczyk J, Shen S, et al. NRXN1 deletion syndrome; phenotypic and penetrance data from 34 families. *Eur J Med Genet.* mars 2019;62(3):204-9.
196. Cox DM, Butler MG. The 15q11.2 BP1–BP2 Microdeletion Syndrome: A Review. *Int J Mol Sci.* 13 févr 2015;16(2):4068-82.
197. Lowther C, Costain G, Stavropoulos DJ, Melvin R, Silversides CK, Andrade DM, et al. Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genet Med.* févr 2015;17(2):149-57.
198. Gillentine MA, Schaaf CP. The human clinical phenotypes of altered CHRNA7 copy number. *Biochem Pharmacol.* 15 oct 2015;97(4):352-62.
199. Steinman KJ, Spence SJ, Ramocki MB, Proud MB, Kessler SK, Marco EJ, et al. 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *Am J Med Genet A.* nov 2016;170(11):2943-55.
200. Mefford H. 17q12 Recurrent Duplication. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344340/>
201. Marangi G, Leuzzi V, Manti F, Lattante S, Orteschi D, Pecile V, et al. TRAPPC9-related autosomal recessive intellectual disability: report of a new mutation and clinical phenotype. *Eur J Hum Genet.* févr 2013;21(2):229-32.
202. Mortreux J, Busa T, Germain DP, Nadeau G, Puechberty J, Coubes C, et al. The role of CNVs in the etiology of rare autosomal recessive disorders: the example of TRAPPC9-associated intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* janv 2018;26(1):143-8.
203. Zollino M, Zweier C, Van Balkom ID, Sweetser DA, Alaimo J, Bijlsma EK, et al. Diagnosis and management in Pitt-Hopkins syndrome: First international consensus statement. *Clinical Genetics.* 2019;95(4):462-78.
204. Quinonez SC, Park JM, Rabah R, Owens KM, Yashar BM, Glover TW, et al. 9p partial monosomy and disorders of sex development: review and postulation of a pathogenetic mechanism. *Am J Med Genet A.* août 2013;161A(8):1882-96.
205. Güneş S, Ekinçi Ö, Ekinçi N, Toros F. Coexistence of 9p Deletion Syndrome and Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* févr 2017;47(2):520-1.
206. Nambot S, Masurel A, El Chehadeh S, Mosca-Boidron A-L, Thauvin-Robinet C, Lefebvre M, et al. 9q33.3q34.11 microdeletion: new contiguous gene syndrome encompassing STXBP1, LMX1B and ENG genes assessed using reverse phenotyping. *Eur J Hum Genet.* juin 2016;24(6):830-7.
207. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature.* 27 juill 2000;406(6794):419-22.

208. Melis D, Genesio R, Boemio P, Del Giudice E, Cappuccio G, Mormile A, et al. Clinical description of a patient carrying the smallest reported deletion involving 10p14 region. *Am J Med Genet A*. avr 2012;158A(4):832-5.
209. Burnside RD. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features. *Cytogenet Genome Res*. 2015;146(2):89-99.
210. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard A-M, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet*. 2018;19(10):649-66.
211. Mignot C, von Stülpnagel C, Nava C, Ville D, Sanlaville D, Lesca G, et al. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy. *J Med Genet*. août 2016;53(8):511-22.
212. Liu A, Xu X, Yang X, Jiang Y, Yang Z, Liu X, et al. The clinical spectrum of female epilepsy patients with PCDH19 mutations in a Chinese population. *Clin Genet*. janv 2017;91(1):54-62.
213. Smith L, Singhal N, El Achkar CM, Truglio G, Beth R-S, Sullivan J, et al. PCDH19-Related Epilepsy is Associated with a Broad Neurodevelopmental Spectrum. *Epilepsia*. mars 2018;59(3):679-89.
214. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 26 janv 2013;381(9863):333-42.
215. Powis Z, Farwell Hagman KD, Mroske C, McWalter K, Cohen JS, Colombo R, et al. Expansion and further delineation of the SETD5 phenotype leading to global developmental delay, variable dysmorphic features, and reduced penetrance. *Clin Genet*. avr 2018;93(4):752-61.
216. Macarov M, Zeigler M, Newman JP, Strich D, Sury V, Tennenbaum A, et al. Deletions of VCX-A and NLGN4: a variable phenotype including normal intellect. *J Intellect Disabil Res*. mai 2007;51(Pt 5):329-33.



### **DECLARATION SUR L'HONNEUR**

**Document avec signature originale devant être joint :**  
 - à votre mémoire de D.E.S.  
 - à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DURAND Prénom : Benjamin

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

« J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète »

**Signature originale :**

A Strasbourg, le 26/07/2021

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

---

## **RÉSUMÉ**

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble du neurodéveloppement (TND) dont la prévalence est estimée à environ 1% à 1,5% de la population. Ce trouble est fréquemment associé à d'autres comorbidités et notamment d'autres TNDs tels que la déficience intellectuelle (DI). Le TSA a une forte composante génétique mais l'identification d'une anomalie génétique causale est très variable selon les études et selon les comorbidités associées.

Dans ce contexte, afin de mieux repérer et connaître les anomalies génétiques rencontrées dans le TSA, il est nécessaire de préciser à la fois les stratégies de diagnostic génétique et les phénotypes comportementaux associés. Pour cela, nous avons repris les résultats d'analyses chromosomiques sur puce à ADN (ACPA) réalisées entre 2015 et 2019 chez des patients avec des traits autistiques (n=323). Nous avons ensuite étudié les résultats du séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliquées dans le neurodéveloppement chez des patients présentant un TSA diagnostiqué selon les recommandations (n=64). Enfin, nous avons comparé les phénotypes comportementaux de deux formes monogéniques de TND : le syndrome DYRK1A (n=14) et le syndrome de Wiedemann-Steiner (n=21).

Dans la première étude, l'ACPA a permis d'identifier 18 anomalies chromosomiques (5.6%) dont 10 anomalies à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable (PIEV) et 8 anomalies pathogènes, principalement chez des patients présentant des traits autistiques associés à un autre signe clinique (anomalie du développement neurologique, dysmorphie, malformation). Dans la deuxième étude d'analyse moléculaire par séquençage haut-débit, nous avons mis en évidence 9 variants pathogènes ou probablement pathogènes et 2 facteurs de susceptibilité aux TNDs (17.2%), tous chez des individus présentant également un TSA associé à un autre signe clinique. Enfin, l'étude des phénotypes comportementaux des deux syndromes a notamment permis de montrer que la symptomatologie autistique est plus importante chez les patients DYRK1A, et que la symptomatologie de TDAH (trouble déficit de l'attention/hyperactivité) est plus fréquemment retrouvée chez les patients Wiedemann-Steiner, dont le niveau de comportement adaptatif est plus élevé et plus hétérogène.

Ce travail a donc permis de prouver que le rendement des analyses génétiques réalisées chez les patients présentant un TSA est d'autant meilleur que le TSA est associé à d'autres signes cliniques tels que des anomalies du développement neurologique (comme la DI), une dysmorphie faciale ou des malformations. Ces résultats nous amènent à recommander, préalablement à ces analyses, la réalisation d'une évaluation neuropédiatrique et d'un bilan malformatif complet. Par ailleurs, la caractérisation des phénotypes comportementaux de formes monogéniques de TND est essentielle pour une meilleure connaissance de ces pathologies et pour permettre une prise en charge adaptée et personnalisée des patients.

---

**Rubrique de classement :** GÉNÉTIQUE MÉDICALE

---

**Mots-clés :** Troubles du spectre de l'autisme – Rendement diagnostique génétique - NGS - ACPA - Phénotype comportemental – Syndrome DYRK1A – Syndrome de Wiedemann-Steiner

---

**Président :** Pr Hélène DOLLFUS, PU-PH

**Asseseurs :** Dr Romain COUTELLE, PH  
Dr Amélie PITON, MCU-PH  
Dr Elise SCHAEFER, PH  
Dr Sophie SCHEIDECKER, MCU-PH

---

**Adresse de l'auteur :** Benjamin DURAND, 5 chemin Scherersbrunnweg, 68000 COLMAR