

Que savons-nous de la génétique dans l'autisme aujourd'hui ?

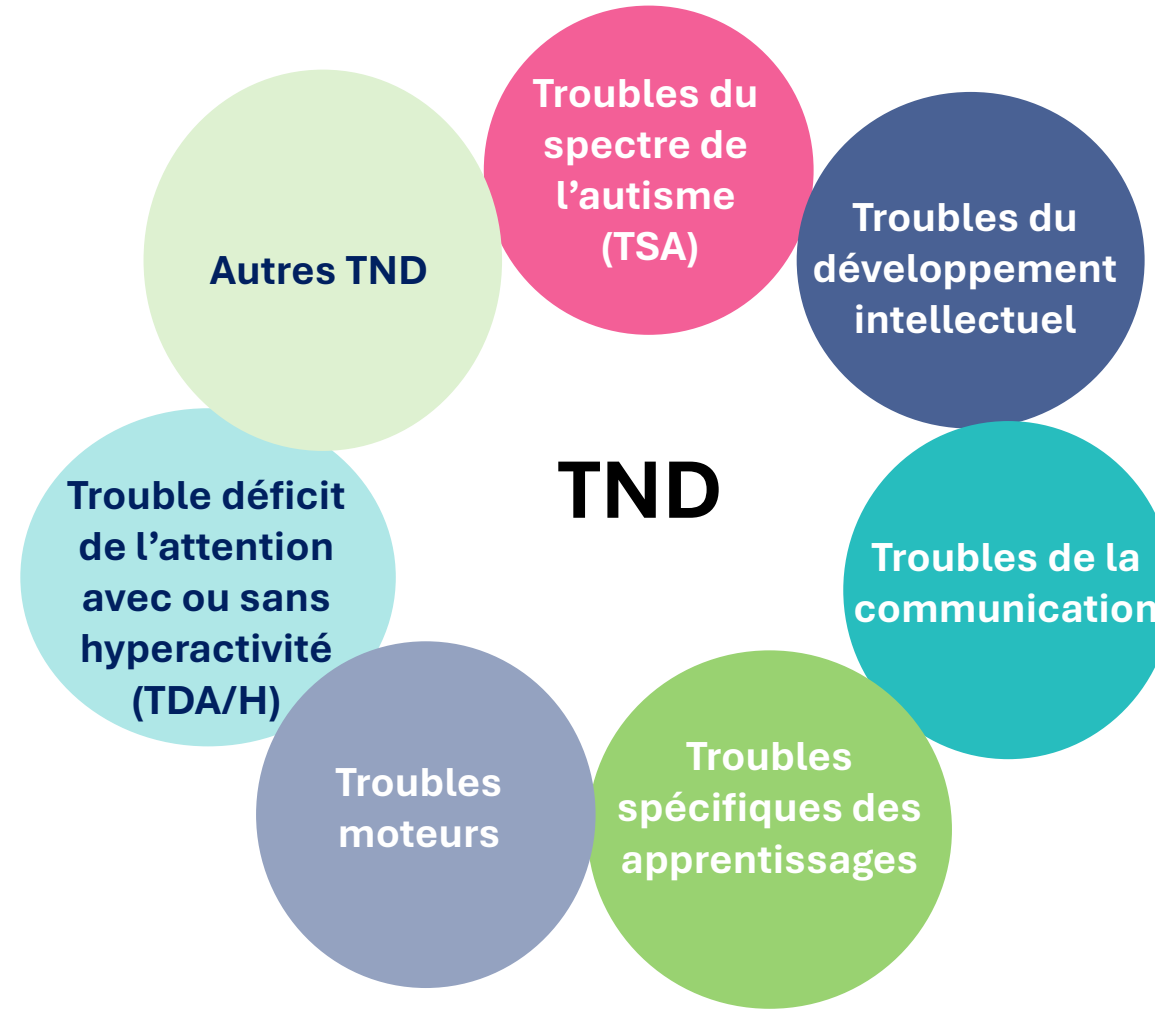
Pr Isabelle Maystadt

50 ans APEPA ASBL

14.10.2025



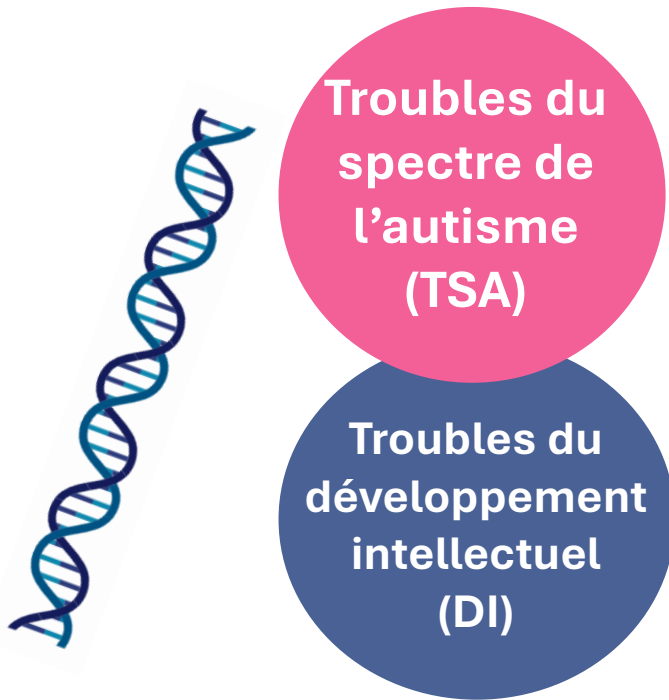
Troubles du neurodéveloppement (TND)



Classification DSM-5

Troubles du neurodéveloppement (TND)

SUSPICION DE FACTEURS GENETIQUES DANS L'AUTISME:

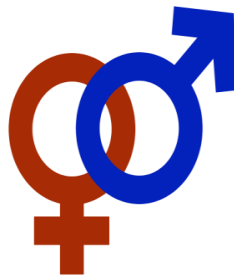


-Jumeaux monozygotes:
38-95% concordance (RR x150)

-Jumeaux dizygotes:
5-31% concordance (RR x8-10)

Folstein et al, 1977

Sandin et al, 2014

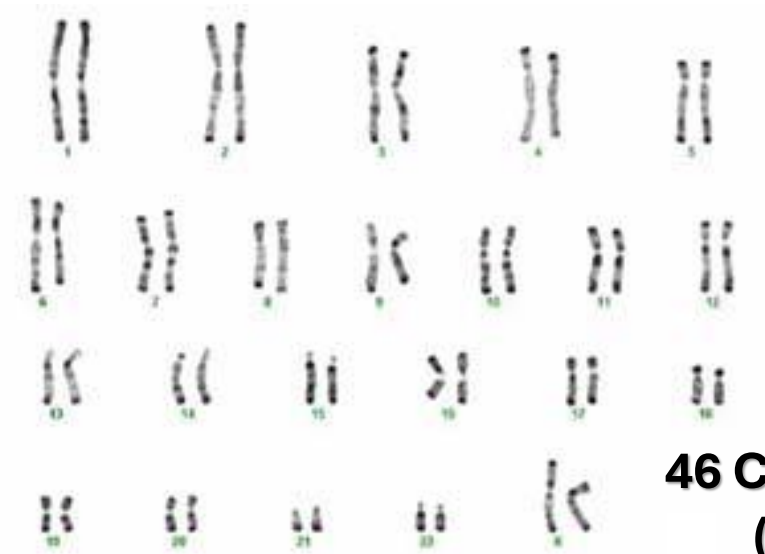
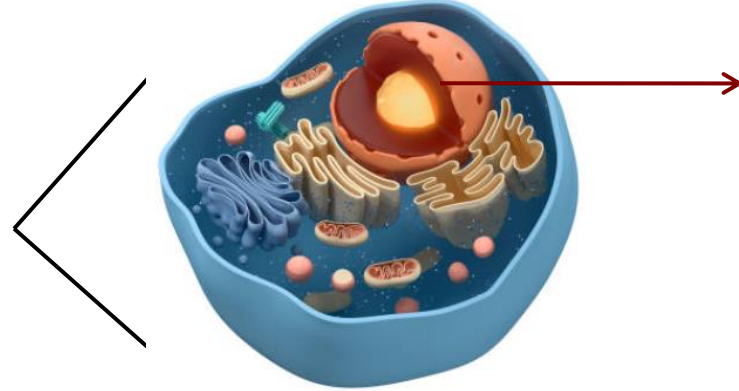
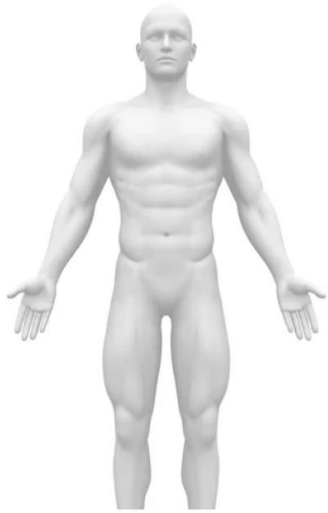


-Rapport ♂/♀ :
3 à 4 x plus fréquent chez ♂

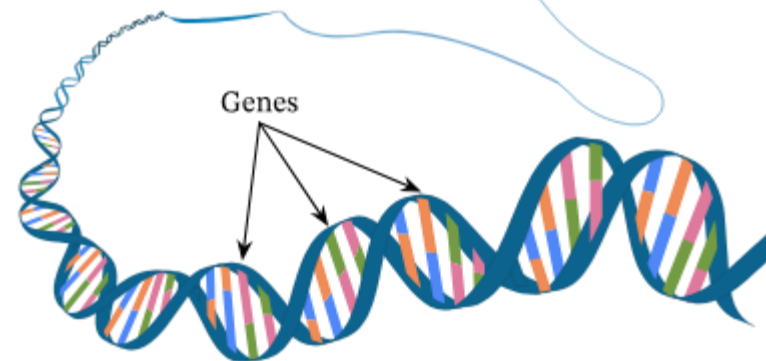
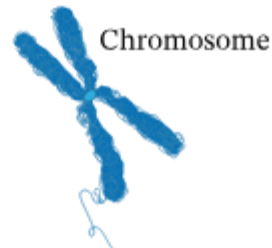
Le génome humain

Humain

~ 35 milliards de cellules

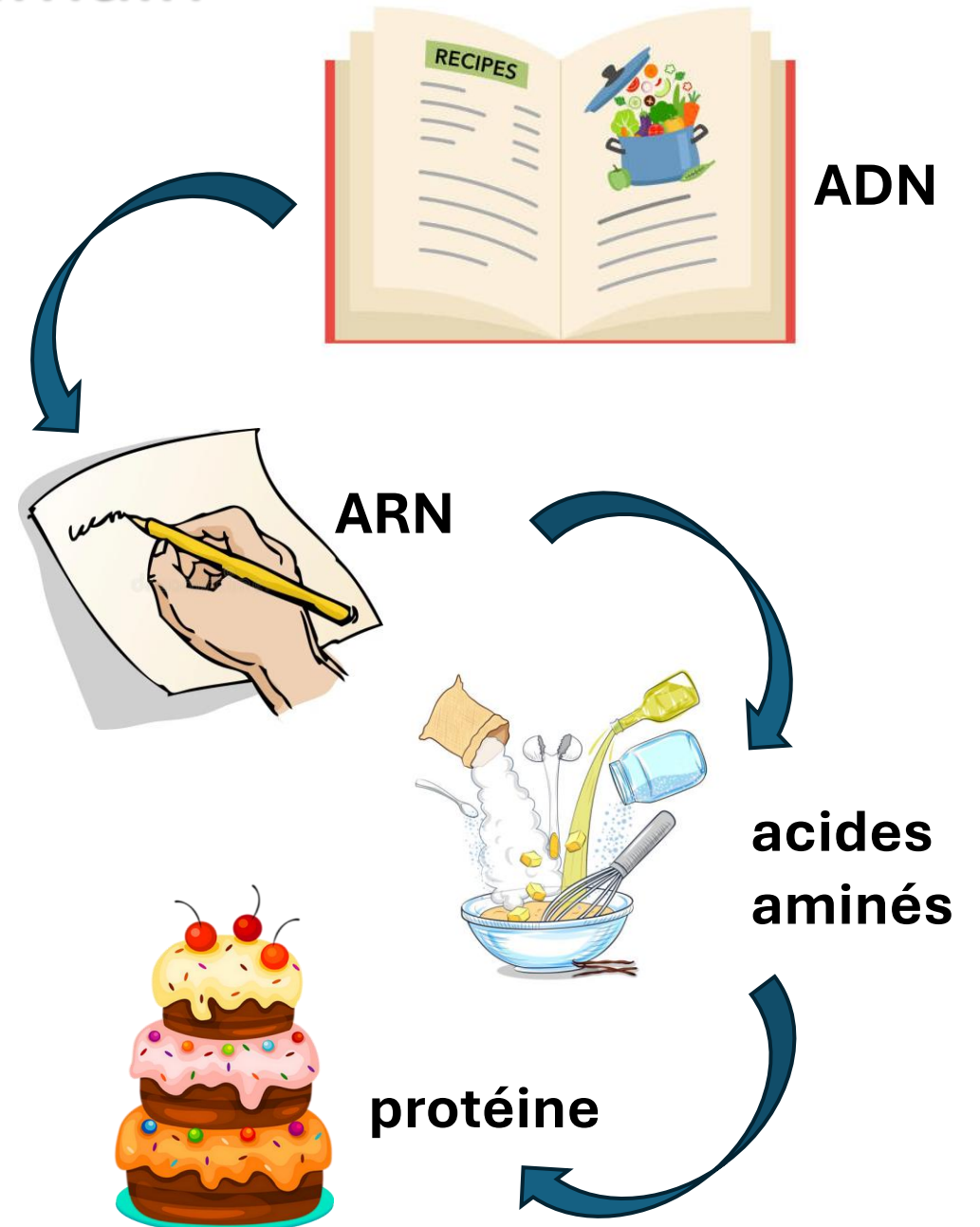
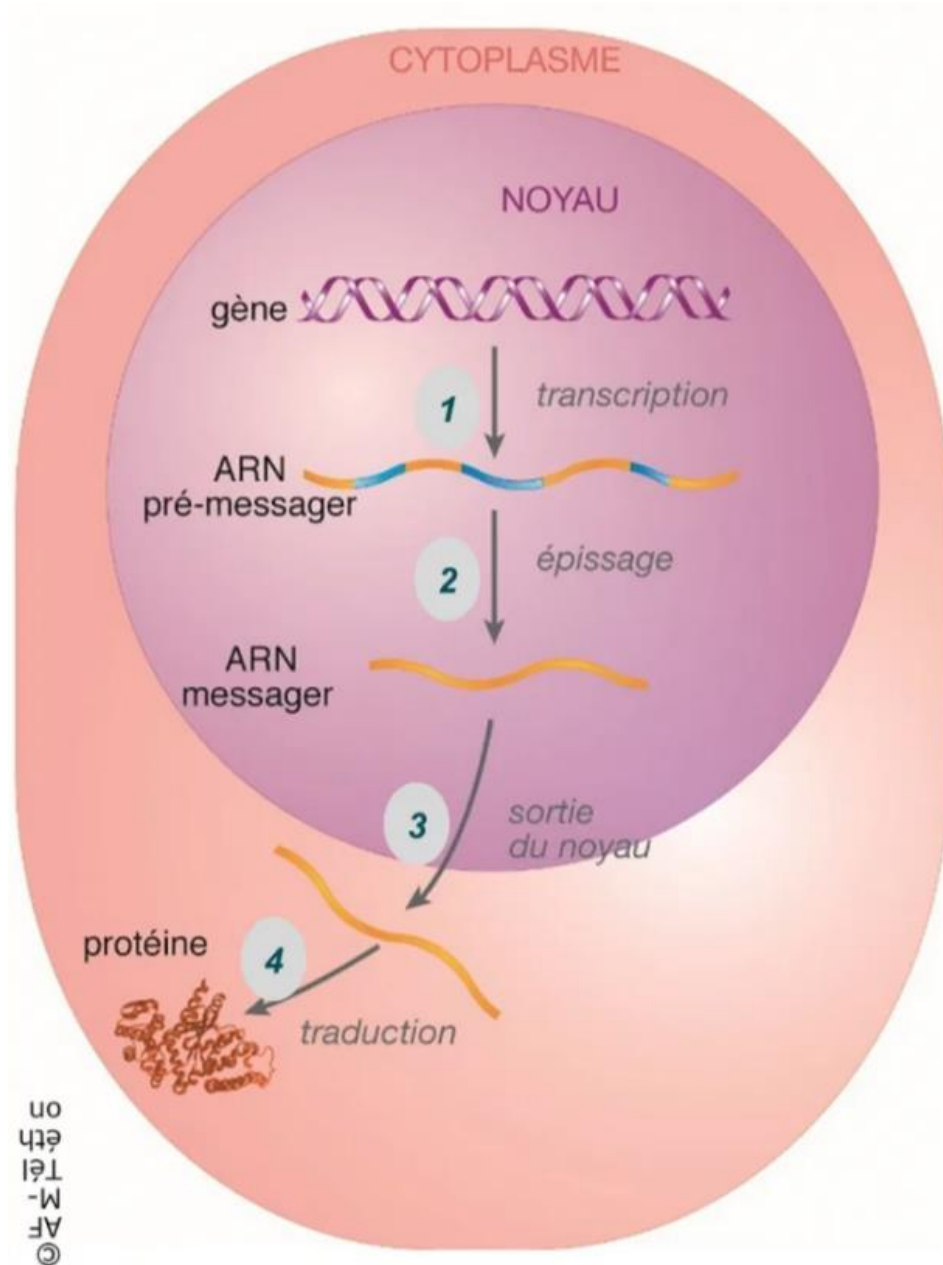


**46 Chromosomes
(23 paires)**



**20000-22000 gènes
Chaque gène en 2 exemplaires (allèles)**

Le génome humain



Le génome humain



Génome: 3,2 milliards de lettres (nucléotides)
(3300 livres de 1000 pages avec 1000 lettres par page)

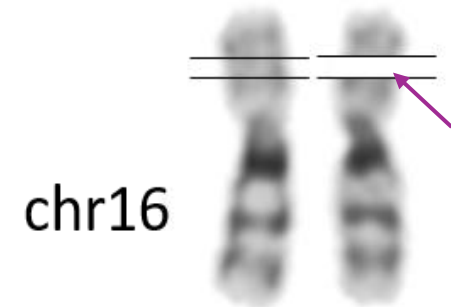
Exome (gènes): 30 millions de lettres (nucléotides)
(~ 1% du génome)

Les variations génétiques

```
7681 ccatcttctc tttgtgcatg ttggtctccg tgtcccaatt tcccctttct atagggactg cagtccta at gaattagacc ccaacaaacg acctgatatt
7801 gatcctat ttaaataagg ccacattttt ttgagatact aggaattagg acatcaatgt atcttttatg tgacagacat ttcaacccat tagagttacc
7921 cttccccttt ataaaatgag gataaaagt ctgacctcac agggctgtgg agaactgtgg gctatgcatg tagaaggatt agcacagtgc ctggcacatg
8041 agctagtatt attatgaaat ggggatatag agccttagag ctcaatttat tttgctttgc ttatacagaa gtccatattg ataacatttt cctccaactc
8161 cataacagcg taagttgatt tttacatctt gtactttaca aaggaaactat atatttgaat aaaatttact ttttatttga gtattgccat gtattcatac
8281 taaatacctt actcccagta agtaaataaa ccctaaatgt taaaaatctg aacaatttaa acatggctag aaaatgcacc ttctatatta ttcctaaaat
8401 aatgcaatat tgaattcccc caacctgct gatgtaggta aactgtattt cagatattgg gaaatagcct cataaactga gaagaacacg gcttttagat
8521 cttccacctt taccctaca gctctgtgac cagtgggaag ttatgtagct ttgttcagcc ttggtttctt catctgcgaa attaggaaaa taatactcct
8641
8761
8881
9001
9121
9241
9361
9481
9601
9721
9841
9961
10081
10201
10321
10441
10561
10681
10801
10921
11041
11161
11281
11401 gcacggtggc tcatgcctgt aatcccagcg ctttgagagg ctgcggtctg cggatcacct gaggtcagga gtttgagacc agcctgggca acatggtgag
11521 acaaaaatta gccaggcatg gtgctgtgtg cccgtagtcc cagctactgt ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaacc caggaggcag aggttgcaat
11641 cactccagcc tgggcaacag agcgaaaact ctatctcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaagatcac aacggtttacc cataaaagaa aacaacaatg
11761 gggtttctga gaggcagaag catttgacct gaaggtgctg tgtggaaaagg gcccgtgag aactcctcct ccaccaactc cccaggacca agctatctat
11881 tgacttgccc agcatcaggg aggcctggtc cctcaacctc agttcaaggc cctcaggtac ttggagctca agacttcccc tccttaggac actctacttt
12001 cattcacttc tgattcaata gcattagaaa acccagattt catttccctt tacaacagca tgaacacctg aatcgttccc ctactgggag tctctttgga
12121 cataatggag ggacttctct ctcttatatg aacatccact agataaacat caaacaaacg tagatatgaa aatgctgaca tggggcgagac aggaatgaaa
12241 gaattcccta tactctttct aagtagatag agatacagat aaacatccca aattttaagt ttttaaactc tttagttgat aaaaatcaaa gcagtgactg
12361 ctgttctcat ctaaggcaac ctcagaaacc caacagcccc attgagtaga tttagaccac aggttactgg gagaagatgg atttcaggaa cagcaaaaat
12481 aagcttgcaa aatcactgtt ttagaatctg aattatattg gcaaccagag agaatcaagc attcttcttc atttcccaaa atactaacat ttccttctgt
```

**Paragraphe manquant
= CNV (Copy Number Variation)**

Caryotype moléculaire



chr16

Exemple: délétion 16p11.2

Les variations génétiques

```

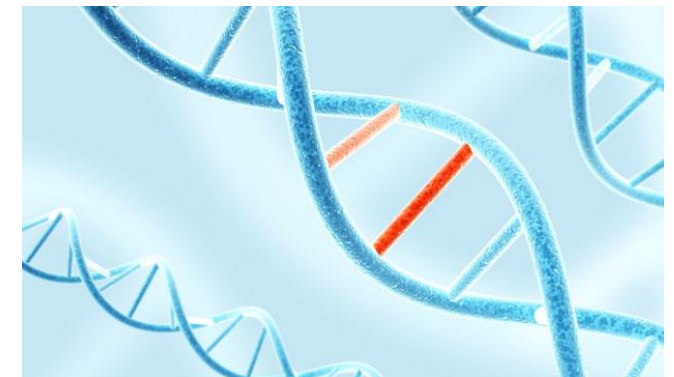
7681 ccattcttctc tttgtgcatg ttggtctccg tgtcccaatt tcccctttct atagggactg cagtcctaat gaattagacc ccaacaaacg acctgatatt
7801 gatcctatatt ctaaataagg ccacattttt ttgagatact aggaattagg acatcaatgt atcttttatg tgacagacat ttcaacccat tagagttacc
7921 cttccccttt ataaaatgag gataaaagtg ctgacctcac agggctgtgg agaactggg gctatgcatg tagaaggatt agcacagtgc ctggcacatg
8041 agctagtatt attatgaaat ggggatatag agccttagag ctcaatttat tttgctttgc ttatacagaa gtccatattg ataacatttt cctccaactc
8161 cataacagcg taagttgatt tttacatctt gtactttaca aaggaactat atatttgaat aaaatttact ttttatttga gtattgccat gtattcatac
8281 taaatacctt actcccagta agtaaaataa ccctaaatgt taaaaatctg aacaatttaa acatggctag aaaatgcacc ttctatatta ttcctaaaat
8401 aatgcaatat tgaattcccc caacctgct gatgtaggta aactgtattt cagatatagg gaaatagcct cataaactga gaagaacacg gcttttagat
8521 cttccacctt taccctaca gctctgtgac cagtgggaag ttatgtagct ttgttcagcc ttggtttctt catctgcgaa attaggaaaa taatactcct
8641 cctgcagtgg atgaatggat aaacaaaatg tgctatgtac atataatgga atattattca gccttaaaaa ggaaggaaat tctgacacac gctataacat
8761 atgctaagtg aaataaacca gtcacataa gacagatact gtattattcc acttatgtga ggtacctaaa gtcacaaat tcatagaggt aaaaaacata
8881 gggggagggt agaatgagga gctactgttc actgggtaga gagctttaat tttgcaagat gaaaagagtt ctggaaatgg ctgctcatga tggtttcaaa
9001 gccactaaac tgtacacttt aaaaatggtt acgatggcaa atcttatgtt atatatattt tactctaatt tttaaaaata atttaaaaaa taaatcctaa
9121 atagtttaag gaaatcccc atgtgacgc ctagaataga agcaggtagc tattagacac attcaggaa ccttgattct gaagtgaagc ttataagaag atgaaccaca
9241 gtgcaatag ccaaagattt aatgccacat agcccaacaa acaccagata attcaggaa ccttgattct gaagtgaagc ttataagaag atgaaccaca
9361 accagtcctt atgttgcaat taacttgttc tgtgattggg agcaagtccac tttagcttct tggagctgtt tggcatagtt tagcatgcta ataattcttc ttcattgaa
9481 caagtcctta gaggtctgta ttacataaat caagtcaaga catggtattt aagaatgaag ggtcatagtt tagcatgcta ataattcttc ttcattgaa
9601 atatctttta tcgtaataacc atgataaatt tgctgggtgg ggggaggaat agattataag acaggccgaa aggagcaatt aatagcgaaa tgtcacacta
9721 atttaaaaga atatgtcagt tttgcaagat gaacaagttc tagaaatgtg ttgcacaatg atgtgtatgt agttaacaac tctgactgtt acatttaaaa
9841 atattatggg ttttttgcca caacttaaaa aaagaatatg ggcaactatt ttctttcttt aacatcctca tttttcaaaa acaataccag tggttttcaa
9961 tccattcttc taacaaagtt tcataagaaa aataactgta aaaaaaaaat atggagttga aagtgaggca tgagatggag gtaacgaata ttcccagtat
10081 tccttggggc tgctcctgag tcttgcaagg actccctagt gctccaggag gctggtttaa aaatcaatgc tttatactct acaaagaaat gtaggccagg
10201 atcccagcac tttgggaggc caagtgtggg aggtcactgt aggtcaggag ttcaagacca ccctggccaa catggcgaaa ctctatctgt acaaaaaaca
10321 tggcgcatgc ctgtagtccc agctactcat gaggtctgag tgggaggaac gcttgagccc aggaagtga ggccgcatg agctgagata gcaccactgc
10441 gcaaggccct atctcaaaaa aaaaaaaaaa aaagaaaaag aaatgtaaat ggccctcacc atgcattcga ctgggaatta atggtggtag agctttgttc
10561 ctaaccattt actgcaatac tgtaaaagtg gaccttagag ggggtatttc tatctgcttt caggaagaga atttatttaa tctatccatt cttactctct
10681 ataaaaatgt gtataaatga ctgaattcat gaagggaccc aagctccagg aaaagcatag caggagaagt cctcaaggaa cctcactctt
10801 taacatcaat tatattccag attattgtta agcacaggga ataaaaacat gaatcagata cagtccctac cctcaaggaa acttcttgaa
10921 gtaaaagaa gtggaaaagg ctggaaggat gacagagggt ctatgggagt accaagccag ctgtgagggg gccagggaag acttcttgaa
11041 aggagaaggt catggaaggt taatgagcat gtgtccatgt gtgggaagaa tggggaagaa cacaacacag ggaaggatg agaaggaatg
11161 agggttgttg agagttttgc atgtgagtag ggccgtgtct catttttctc ccttggcttt gctgtgctcc tttccttcca tcccagggga cctcccctg
11281 ttctataatc tgtagcttat tcccactcca tggagaaaga ggaaagaagg ggaagaaagg ctaagaggaa gaaggaaagg gcatttcacc tccctagtgg
11401 gcacggtggc tcatgcctgt aatcccagcg ctttgagagg ctgcgctgg cggtacacct gaggtcagga ggttgagacc agcctgggca agcctgggca
11521 acaaaaatta gccaggcatg gtgctgtgtg cccgtagtcc cagctactgt ggaggctgag gcaggagaat tgcttgaaac caggaggcag aggttgaggt
11641 cactccagcc tgggcaacag agcgaaaact ctatctcaaa aaaaaaaaaa aaaagatcac aacgtttacc cataaaagaa acaacaatg
11761 gggtttctga gaggcagaag catttgacct gaaggtgctg tgtggaaaag gcccgtgag aactcctctc ccaccaactc cccaggacca agctatctat
11881 tgacttgccc agctcagggt aggcctggct cctcaacctc agttcaaggc cctcaggtac ttggagctca agacttcccc tcctaggagc actctacttt
12001 cattcaattc tgattcaata gcattagaaa acccagattt catttccctt tacaacagca tgaacacctg aatcgttccc aatcggtgac tggggcgagc
12121 cataatggag ggacttctct ctcttatatg aacatccact agataaacat caaacaacg tagatatgaa aatgctgaca tttagttgat aaaaatcaaa
12241 gaattcccta tactctttct aagtagatag agatacagat aaacatccca aattttaagt ttttaaatct gagaagatgg atttcaggaa
12361 ctgttctcat ctaaggcaac ctcaaaaacc caacagcccc attgagtaga tttagaccac aggttactgg atttcccaaa atactaacat
12481 aagcttgcaa aatcactgtt ttagaatctg aattatattg gcaaccagag agaatcaagc attcttcttc atttcccaaa atactaacat ttccttctgt

```

0 C>T

**“Faute de frappe”
= variant ponctuel (SNV)**

*Panel de gènes
Whole exome sequencing
Whole genome sequencing*



Exemple:
SHANK3 c.3574C>T p.(Arg1192Ter)

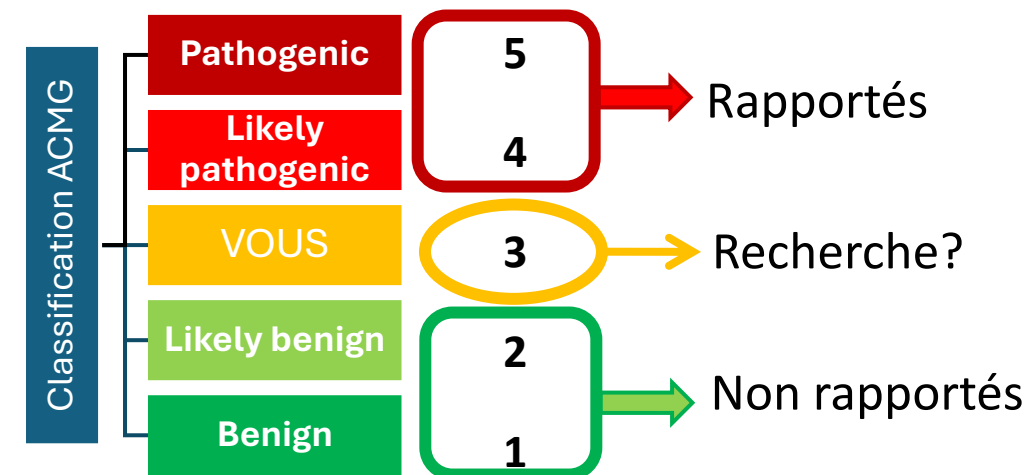


0,1% de variabilité dans notre génome

- 3 à 5 millions de variants par génome
- 20.000 à 30.000 variants par exome

- **Variants bénins**
 - pas d'effet pathogène
 - diversité humaine
- **Variants pathogènes**
 - pathologies monogéniques
 - facteurs de risque

Difficultés de classification!





Rôle du généticien:

Repérer le/les chapitre(s) manquant(s)
et/ou la/les “faute(s) de frappe” causale(s) dans l’ADN...



Génétique et troubles du neurodéveloppement

Modèle polygénique / multifactoriel
(forme complexe, + fréquent)



Modèle monogénique
(forme simple, + rare)



Génétique et troubles du neurodéveloppement

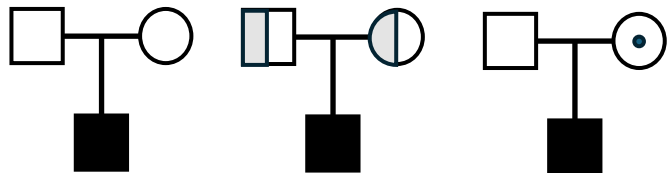
« Formes simples »

1 gène responsable

Variant génétique
rare/unique



Responsable du TND



Gène A*

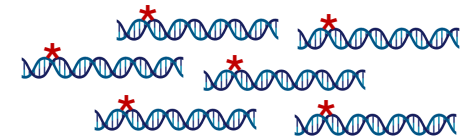
Gène B*

Gène C*

« Formes complexes »

Association de facteurs de risque
génétiques et environnementaux

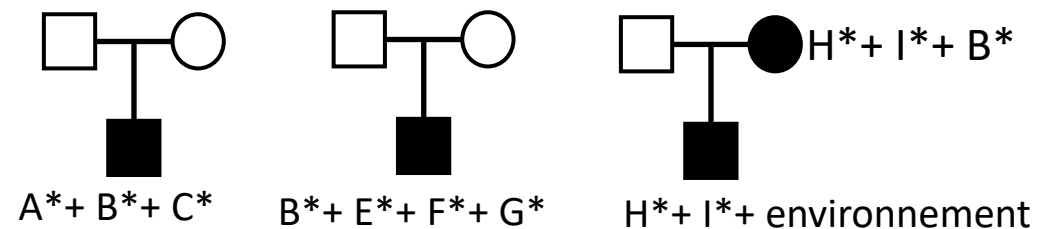
Facteurs de risque
fréquents ou rares dans la population



+ *Environnement*



Augmentation du risque de TND



A* + B* + C*

B* + E* + F* + G*

H* + I* + environnement

Génétique et troubles du neurodéveloppement

« Formes simples »
= rares formes
monogénétiques

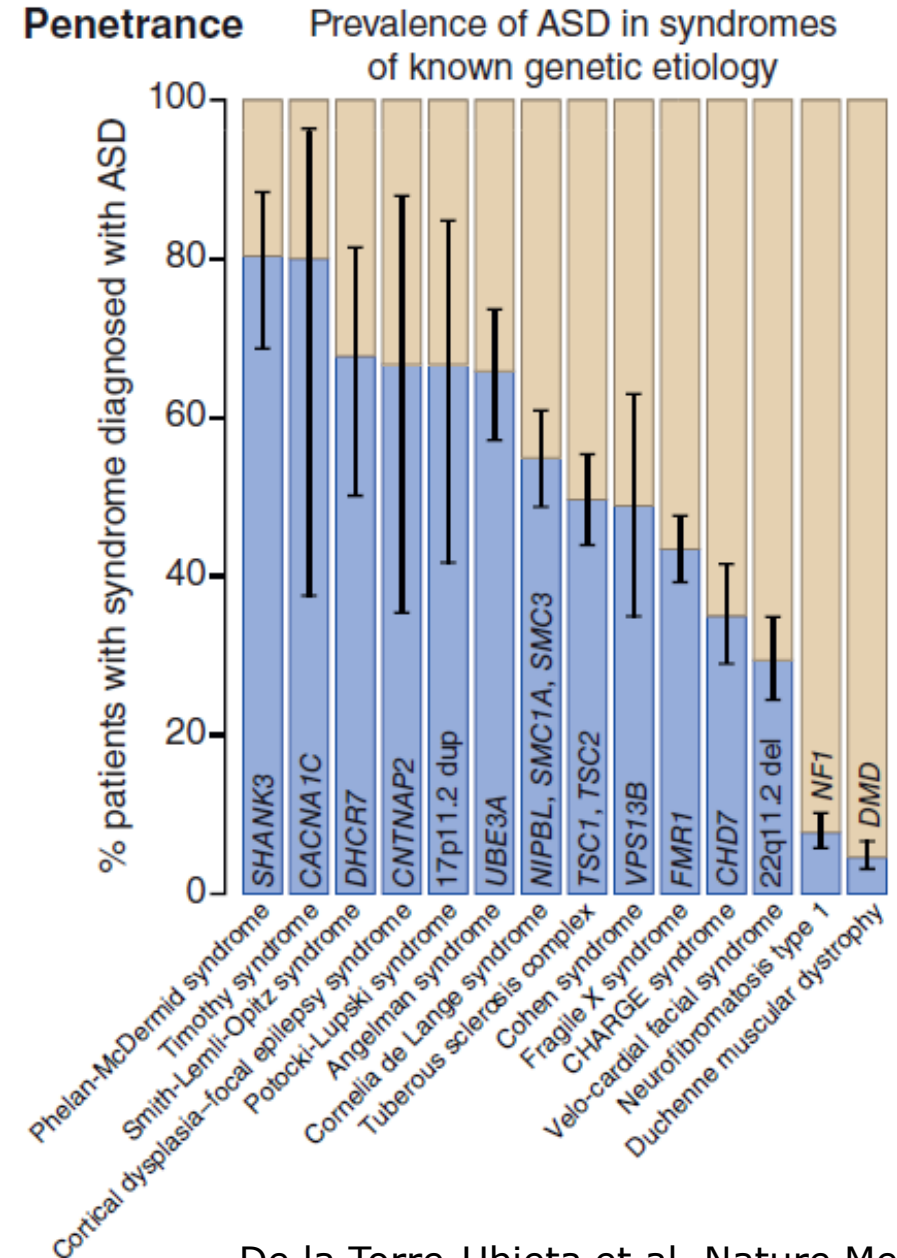


Diagnostic moléculaire

- Suivi spécifique
- Conseil génétique
- Associations de patients
- Essais cliniques

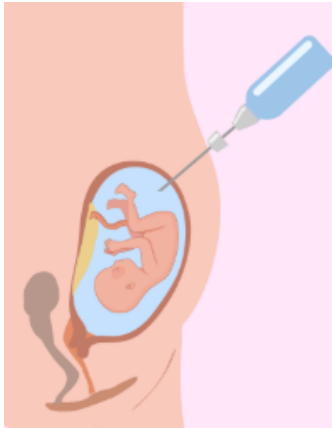
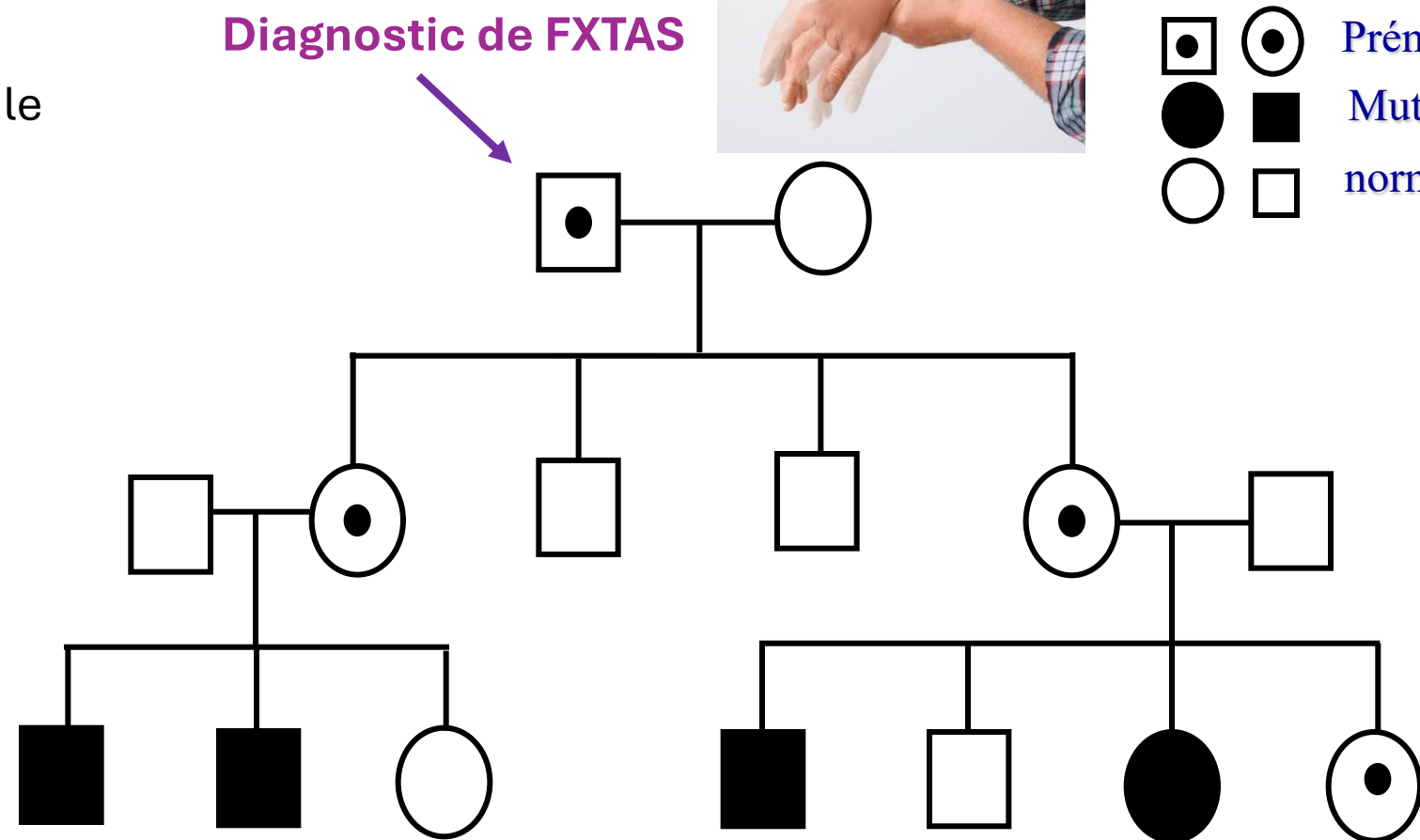
MAIS :

pas discriminant pour le diagnostic différentiel
entre les entités des TNDs (DI, TSA, ...)



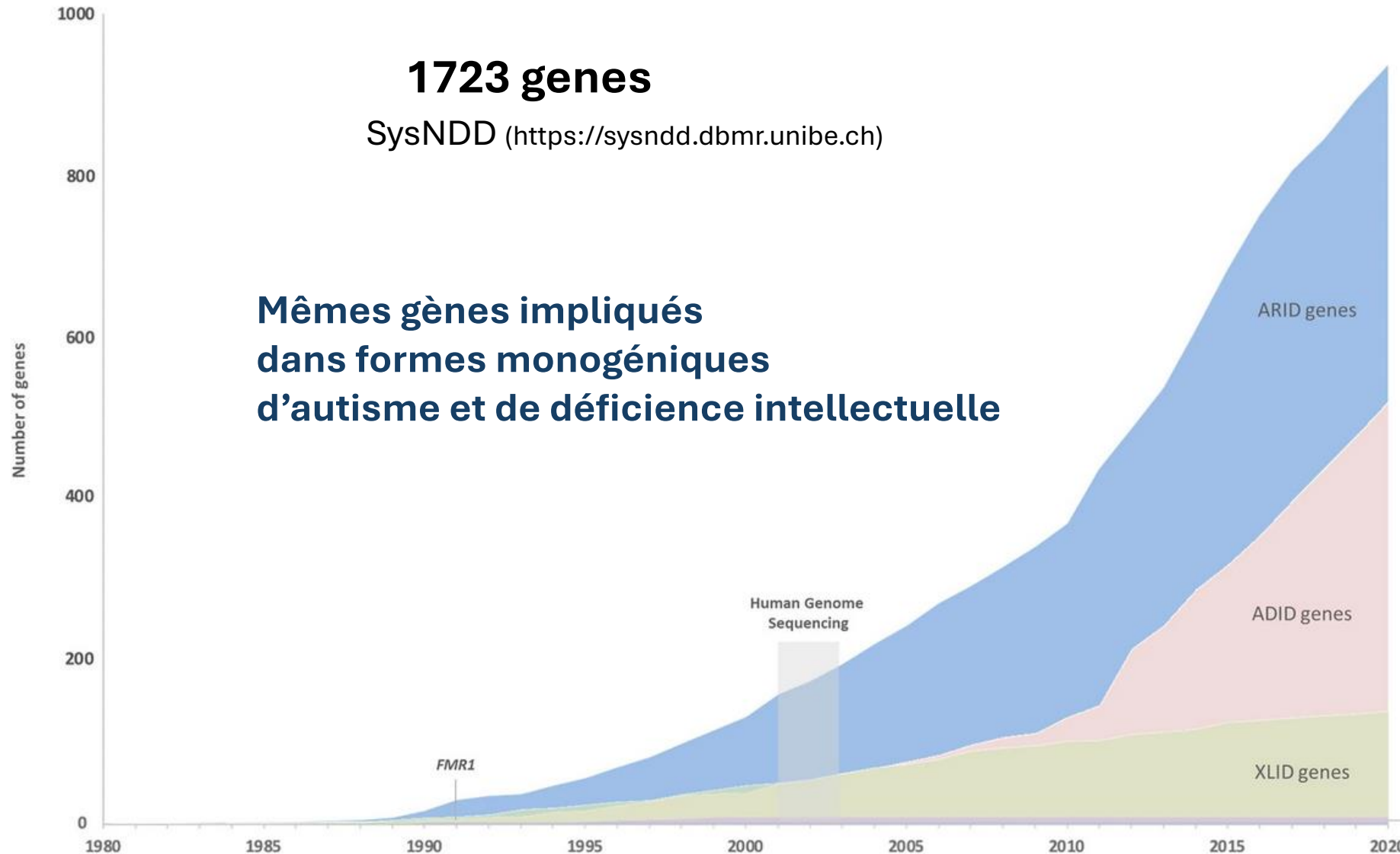
Conseil génétique

Exemple: X-Fragile



Diagnostic prénatal ou préimplantatoire

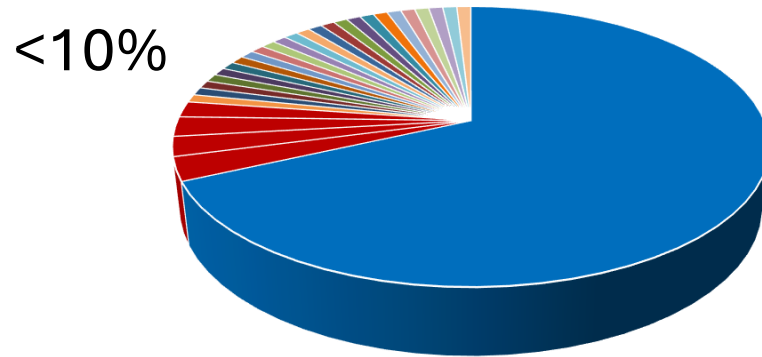
Gènes impliqués dans l'autisme



Gènes impliqués dans l'autisme

autisme

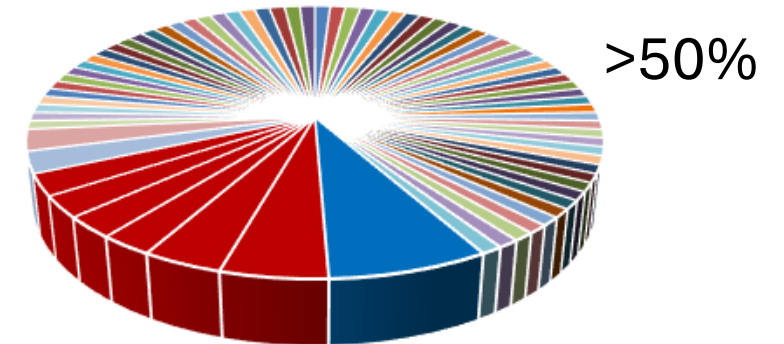
« Formes simples », monogéniques
rares (<10%)



*Taux diagnostique en
augmentation avec techniques
de séquençage haut débit
(<10% → 25%)*

**Déficiência
intellectuelle**

« Formes simples », monogéniques
plus fréquentes (>50%)



Augmentation du taux diagnostique moléculaire dans l'autisme syndromique

ARTICLE

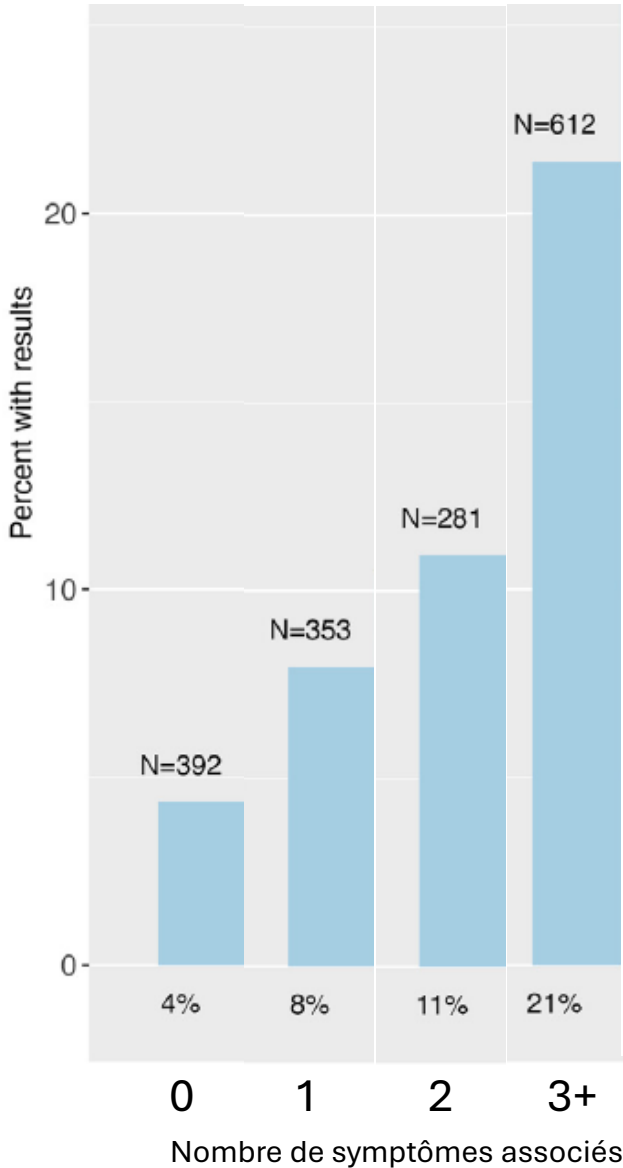
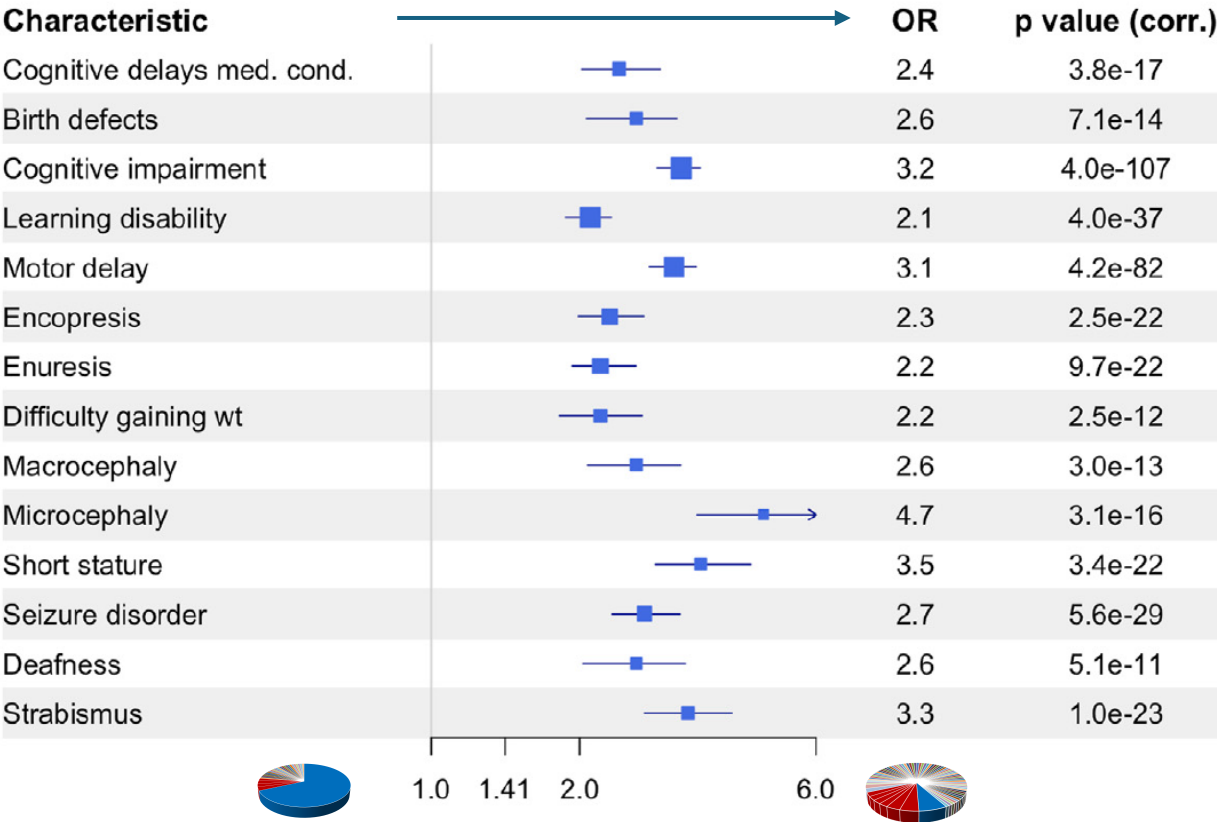
Return of genetic research results in 21,532 individuals with autism

Oct 2024

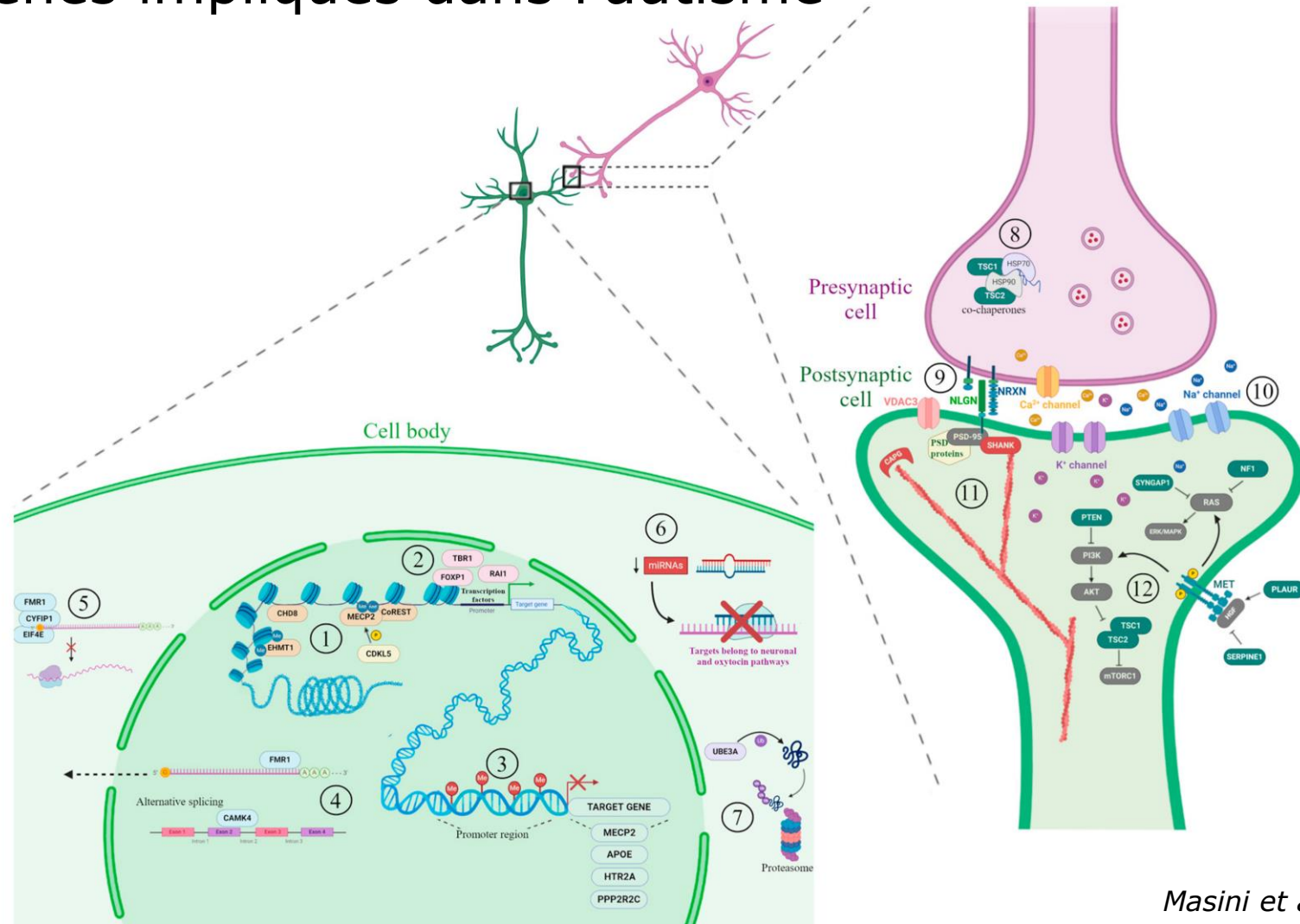


Jessica R. Wright¹, Irina Astrovskaya², Sarah D. Barns¹, Alexandra Goler¹, Xueya Zhou³, Chang Shu⁴, LeeAnne Green Snyder², Bing Han², The SPARK Consortium, Yufeng Shen^{3,5}, Natalia Volfovsky², Jacob B. Hall², Pamela Feliciano¹, Wendy K. Chung^{1,6,*}

Proportion de formes monogéniques



Gènes impliqués dans l'autisme

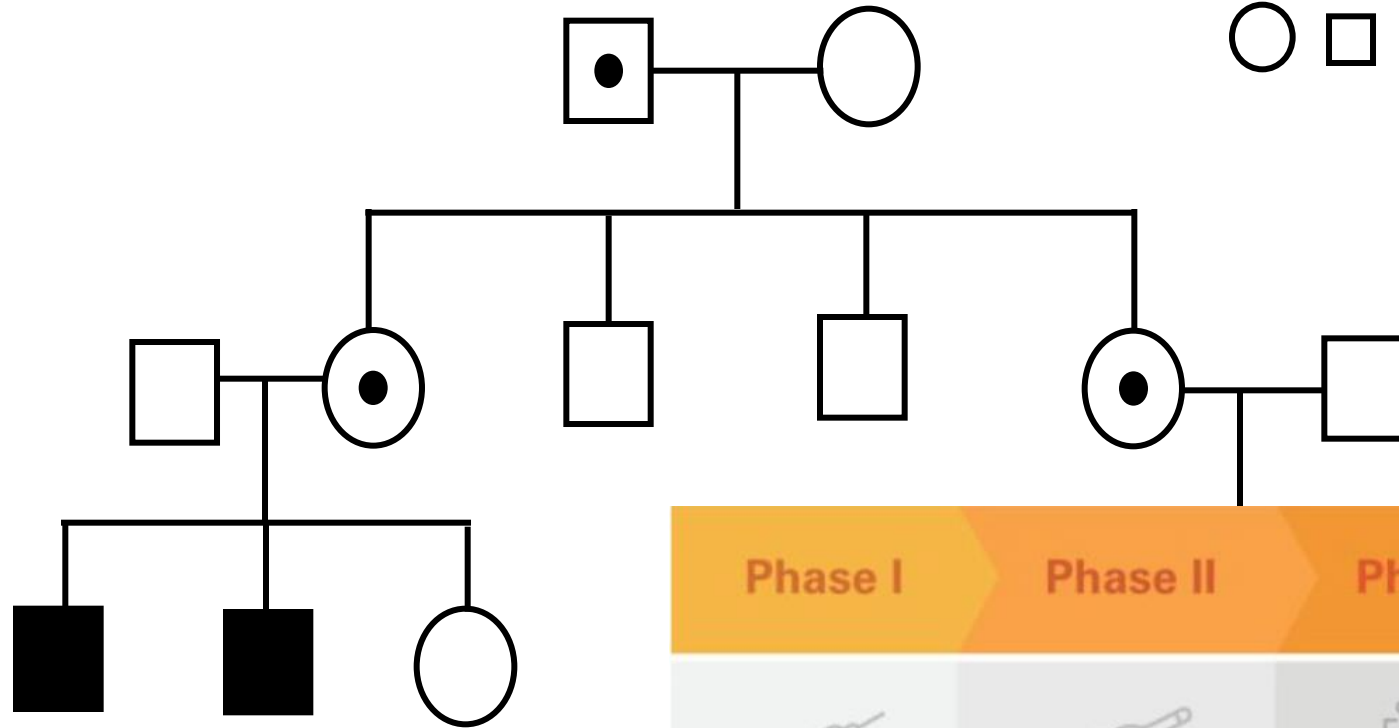
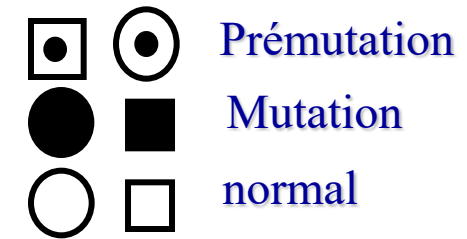


Masini et al, Int J Mol Sci 2020

- Meilleure compréhension des mécanismes physio-pathologiques
- Perspectives thérapeutiques?

Essais cliniques

Exemple: X-Fragile



Etude SPG601

Phase 2a, terminée en février 2025

Cible les canaux potassiques BK, modulés par la protéine FMRP dans les synapses.



Génétique et troubles du neurodéveloppement

« Formes simples »
= rares formes
monogénétiques

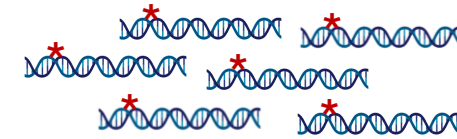


Diagnostic moléculaire

- Suivi spécifique
- Conseil génétique
- Associations de patients
- Essais cliniques



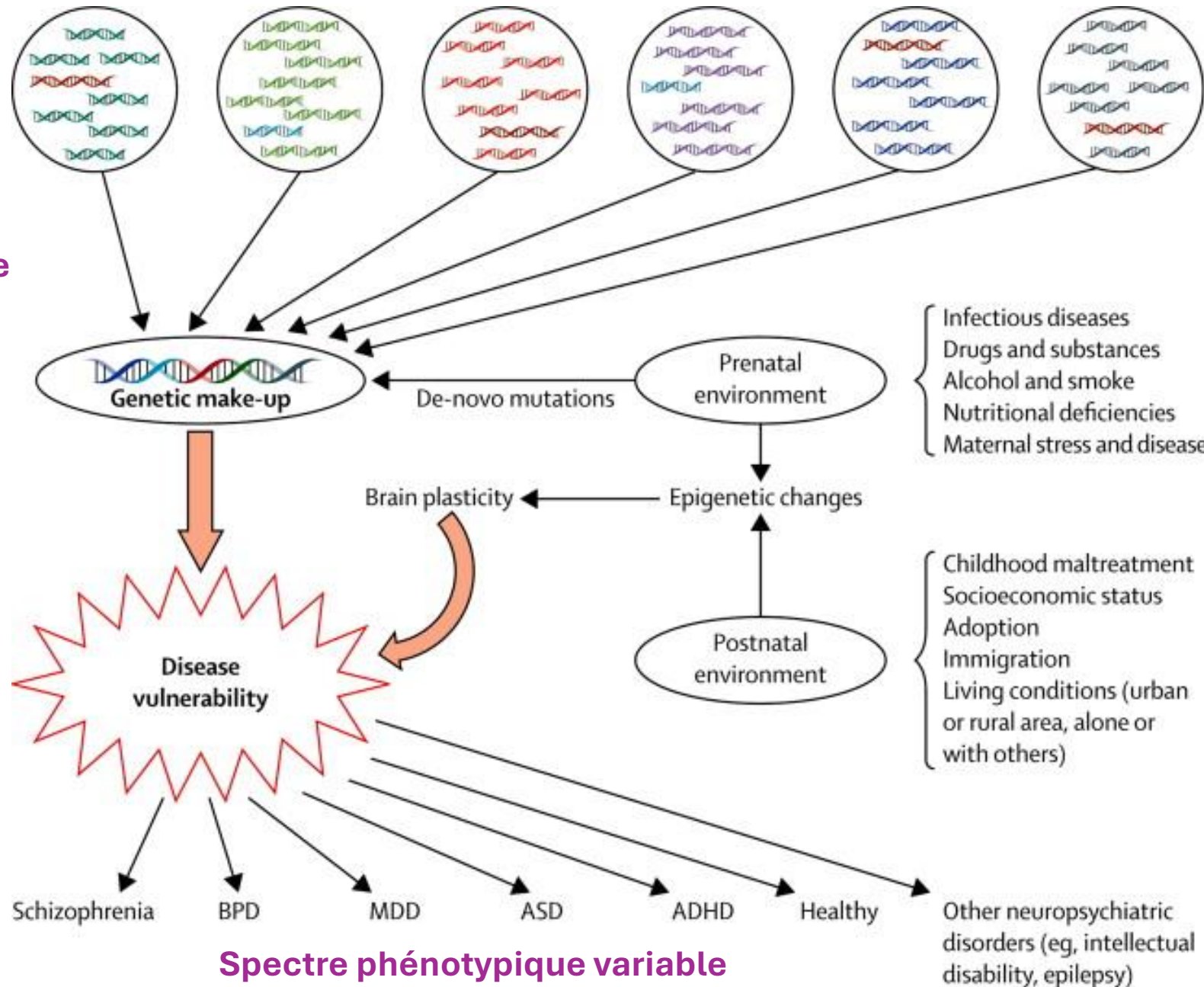
« Formes complexes »
(association de facteurs de risque
génétiques et environnementaux)



+ Environnement

Modèle polygénique/multifactoriel dans les TNDs

Combinaison de
facteurs de risque
génétiques



Combinaison de
facteurs
modulateurs
environnementaux
(en pré- et post-natal)

Spectre phénotypique variable

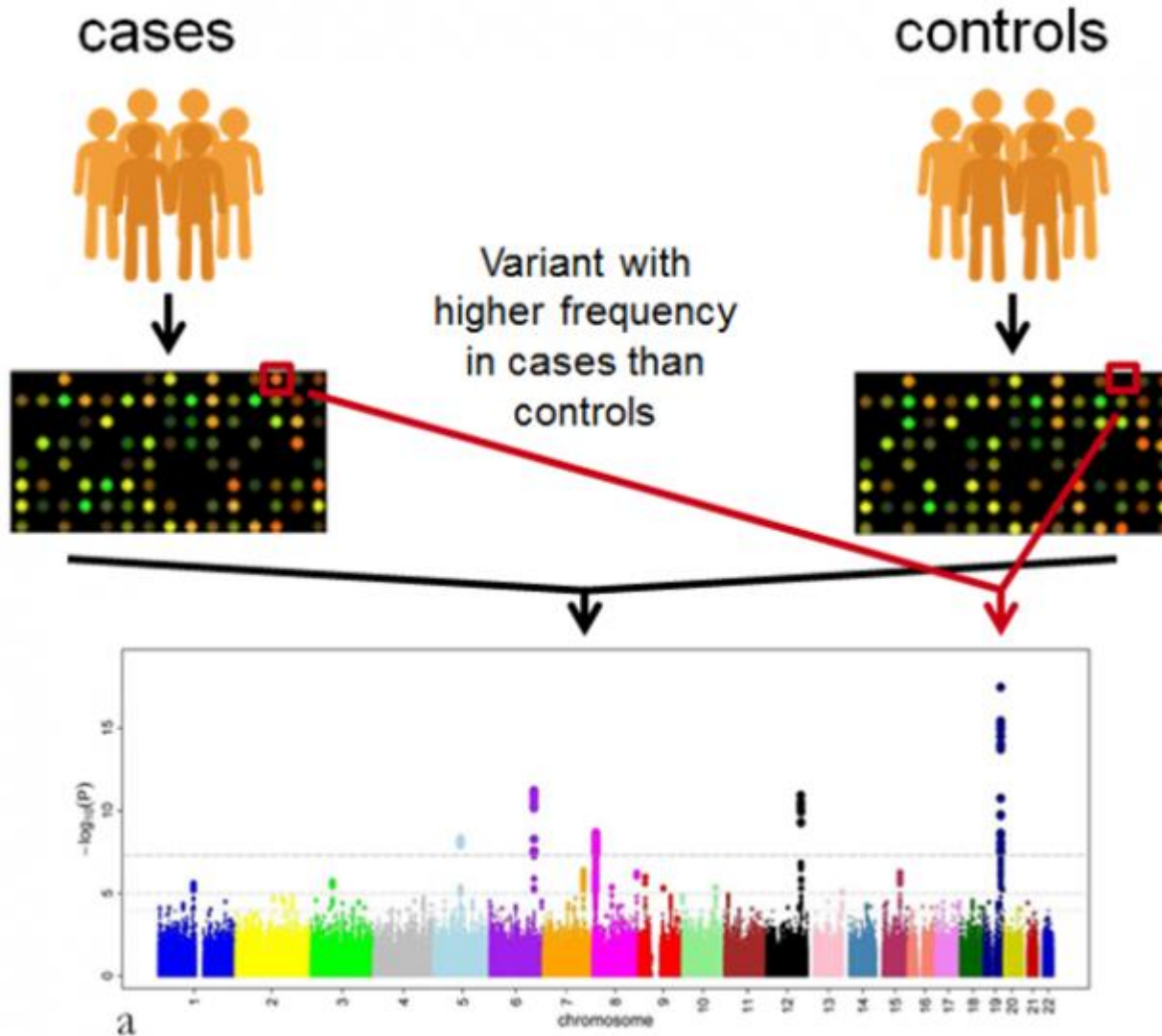
Modèle polygénique/multifactoriel dans les TNDs



balance entre les « bons » et les « mauvais » gènes
+ influence de l'environnement

Influence de facteurs génétiques

GWAS= études d'association pangénomique pour identifier les facteurs de risque génétiques



Etudes statistiques sur de très grandes cohortes:
identifier des variants retrouvés plus fréquemment, et de manière statistiquement significative, dans le groupe d'individus atteints (TSA) que dans le groupe contrôle (« neurotypiques »)

Influence de facteurs génétiques

Score de risque polygénique (Polygenic Risk Score)

Le score de risque polygénique est un calcul statistique basé sur la présence ou l'absence de multiples variantes génomiques

 Open Access Published by De Gruyter August 1, 2020

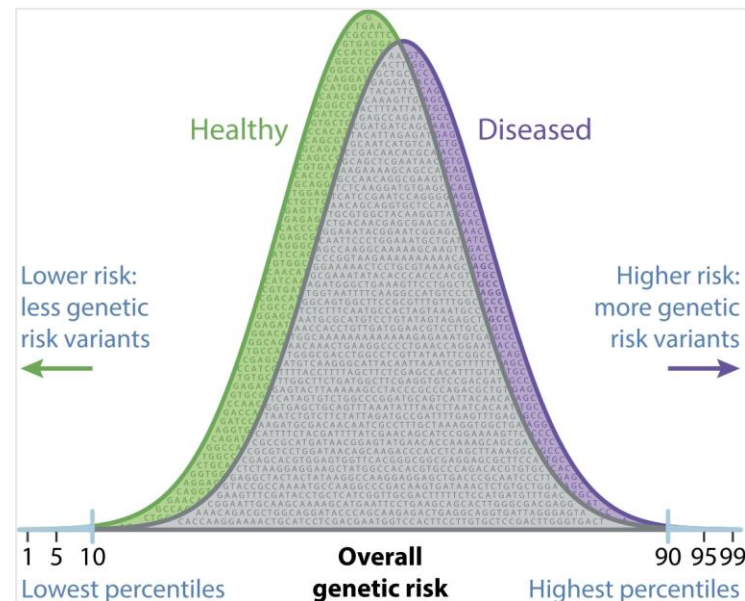
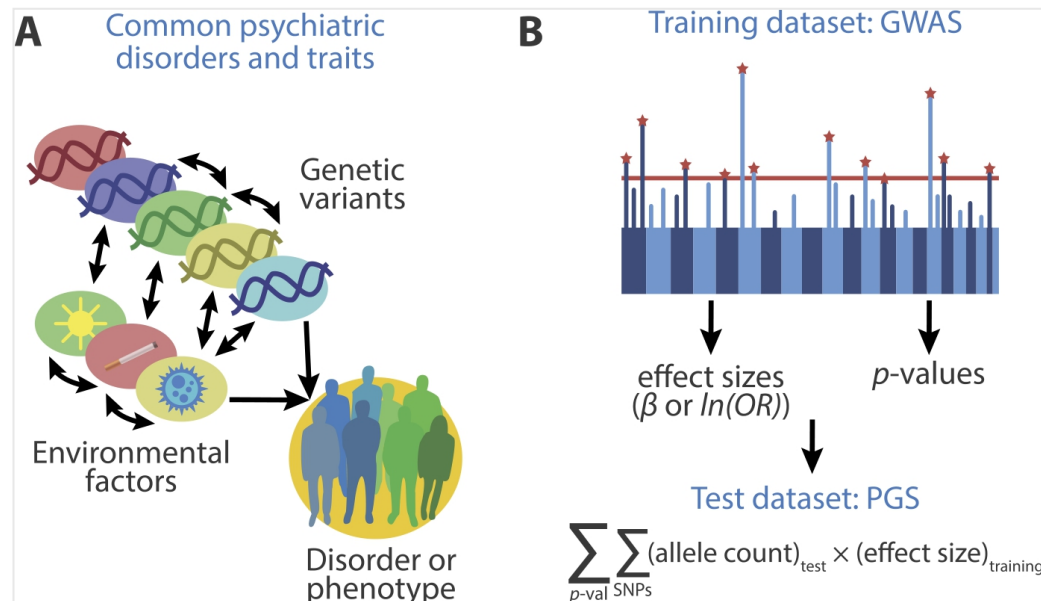
Polygenic scores for psychiatric disease: from research tool to clinical application

Till F. M. Andlauer  and Markus M. Nöthen 

From the journal *Medizinische Genetik*

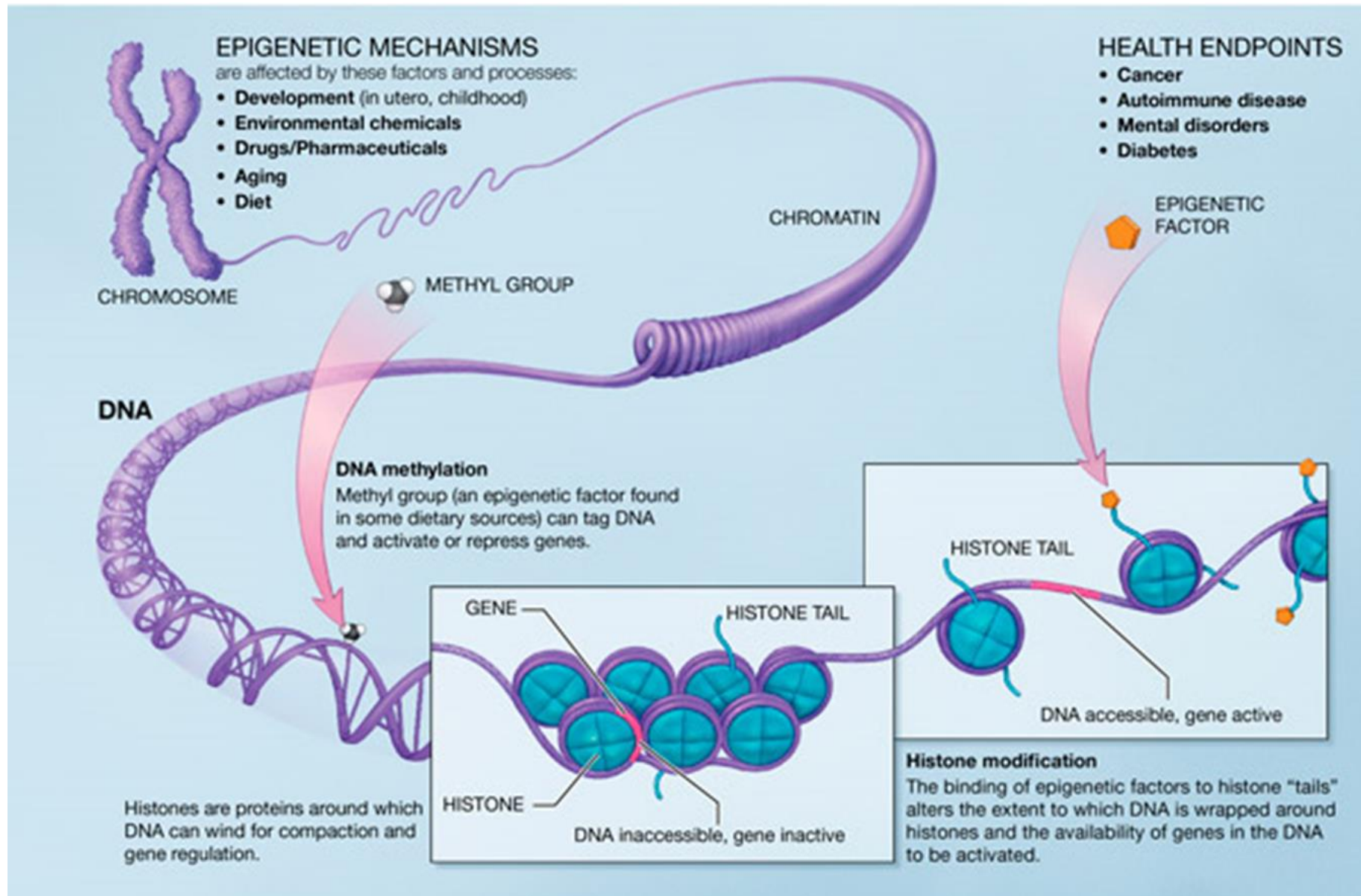
<https://doi.org/10.1515/medgen-2020-2006>

Dans le contexte des TNDs, les scores de risque polygéniques ne peuvent pas encore être utilisés pour le conseil génétique d'un individu en particulier



Influence de facteurs environnementaux

Modifications épigénétiques



Génétique et troubles du neurodéveloppement

« Formes simples »

(monogéniques)



« Formes complexes »

(association de facteurs de risque génétiques et environnementaux)

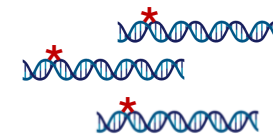


« Formes intermédiaires »



CNVs à pénétrance incomplète
et expressivité variable
ex: *del16p11.2*

+



Facteurs
génétiques
modificateurs

+

E
nvironnement

Facteurs
environnementaux
modificateurs

Formes intermédiaires

Un facteur génétique principal à pénétrance incomplète et expressivité variable + facteurs modificateurs génétiques et environnementaux

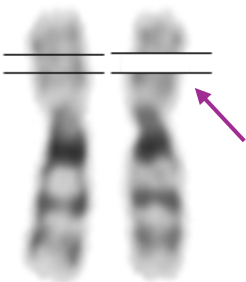
Caryotype moléculaire



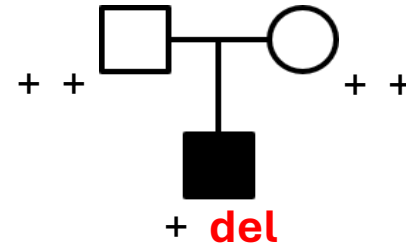
```
7681 ccattcttctc ttgtgtcatg ttgtgtctcg tgtccaatt tccctttct
7801 gatccatttt ctaataagg ccacattttt ttgagatact aggaattagg
7921 cttccctttt ataaatgag gataaaagt ctgacctcac agggctgttg
8041 agctagtatt attatgaaat ggggatatag agccttagag ctcaatttat
8161 cataacagcg taagtgtgatt ttacatctt gtactttaca aaggaactat
8281 taaatacctt actccagta agtaaaaaa ccctaaatgt taaaaatctg
8401 aatgcaatat tgaattcccc caaccatgct gatgtaggta aactgtattt
8521 cttccacctt tacccttaca gctctgtgac cagtgggaag ttatgtagct
8641 cctgcagtgg atgaatggat aaacaaaatg tgctatgtac atataatgga
8761 atgctaagtg aaataaacca gtcacaaata gacagatact gtattattcc
8881 gggggagggt agaatagga gctactgttc actgggtaga gagctttaat
9001 gccactaac tgtacacttt aaaaatggtt acgatggcaa atcttatgtt
```

```
9721 atttaaaaga atatgtcagt ttgtcaagat gaacaagttc tagaaatgtg
9841 atattatggg ttttttgcca caacttaaaa aaagaatatg ggcaactatt
9961 tccattcttc taacaaagtt tcataagaaa aataactgta aaaaaaaaaat
```

Délétion fragment
chromosome 16
Del 16p11.2

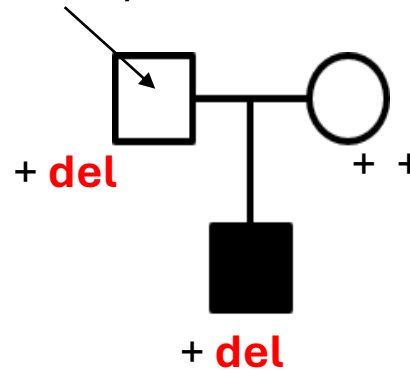


Délétion de novo:



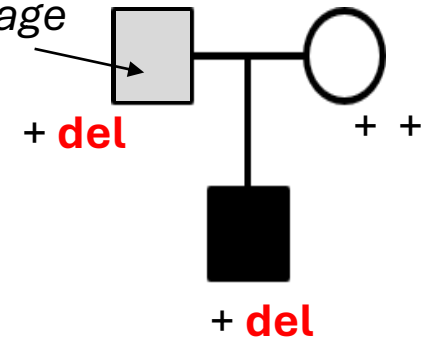
Délétion héritée:

asymptomatique

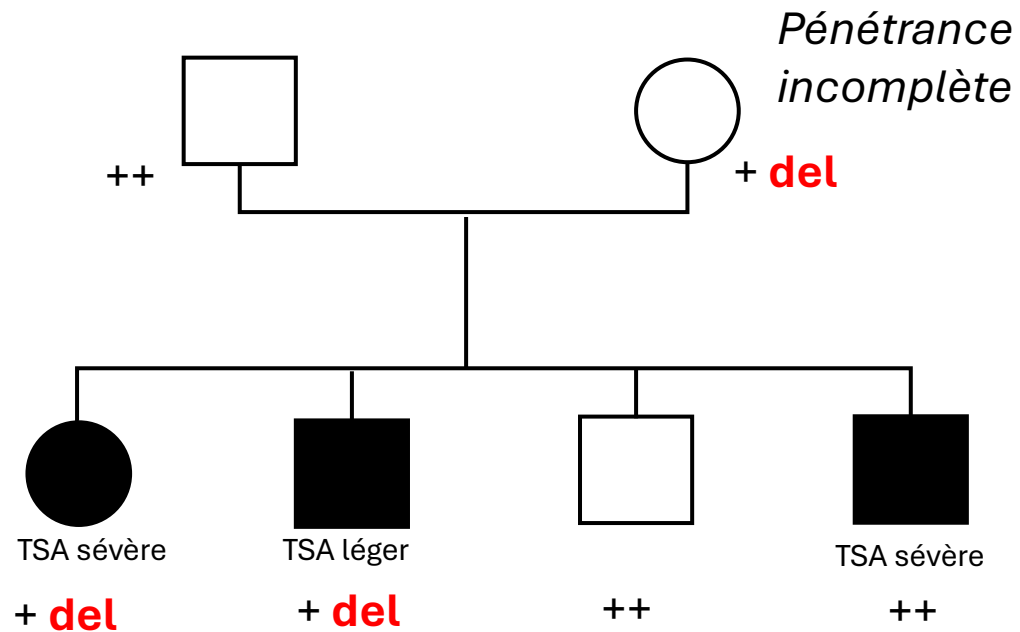


Pénétrance incomplète

*Difficultés
d'apprentissage*



Expressivité variable



Tous les membres atteints d'une famille ne sont pas nécessairement porteurs du CNV facteur de risque

Analyse de 1532 familles multiplexes

AJHG

[< Previous Article](#)

Volume 99, Issue 3, p540–554, 1 September 2016

Article

[Switch to Standard](#)

Rare Inherited and De Novo CNVs Reveal Complex Contributions to ASD Risk in Multiplex Families

Virpi M. Leppa, Stephanie N. Kravitz, Christa Lese Martin, Joris Andrieux, Cedric Le Caignec, Dominique Martin-Coignard, Christina DyBuncio, Stephan J. Sanders, Jennifer K. Lowe, Rita M. Cantor, Daniel H. Geschwind

Leppa et al, AJHG, septembre 2016



- **Influence de facteurs modificateurs génétiques et environnementaux**
- **Identification du CNV : valeur diagnostique mais faible valeur predictive**
- **Conseil génétique complexe**

Conclusions



Différentes formes de TND



« Formes simples »

Rares formes monogénétiques
(le plus souvent syndromiques)

- Suivi spécifique
- Conseil génétique
- Associations de patients
- Mécanismes physiopathologiques
- Essais cliniques



« Formes complexes »

Polygéniques/multifactorielles

- Scores polygéniques pas encore utilisables pour le conseil génétique individuel
- Mécanismes physiopathologiques



« Formes intermédiaires »

CNV à pénétrance incomplète
et expressivité variable
+ facteurs modificateurs

- Conseil génétique PRUDENT
- Parfois suivi spécifique
- Mécanismes physiopathologiques

Bilan génétique dans l'autisme

Importance pour le patient

- Mettre un terme à l'errance diagnostique
- Accepter le diagnostic
- Mieux comprendre les symptômes
- Répondre aux questions du patient/ des parents
- Eviter des investigations inutiles
- Meilleur suivi préventif
- Parfois traitement mieux ciblé
- Nouvelles perspectives thérapeutiques



Bilan génétique dans l'autisme

Importance pour la famille

- Test génétique diagnostique
- Test génétique prénatal ou préimplantatoire
- (Test génétique prédictif)



Importance de la recherche et des collaborations multi/inter-disciplinaires

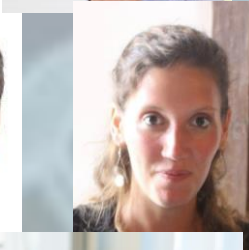
-
- Inclure les patients dans des protocoles de recherche (WES, WGS,...)
 - Mieux décrire les phénotypes des cohortes de sujets atteints et de contrôles
 - Partager les données au niveau national et international
 - Comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'autisme
 - Développer des stratégies thérapeutiques
 - Construire une société plus inclusive





Merci!

Généticiens pédiatres
et
neuropédiatres



Technologues et Scientifiques



Bioinformaticiens



Panel autisme IPG (*first line test*): résultats

1920 enfants testés

→ 92 variants pathogènes (classe 5) ou vraisemblablement pathogènes (classe 4)

Taux diagnostic: 4,8%

→ Environ 500 variants de signification incertaine (classe 3) $\approx 26\%$

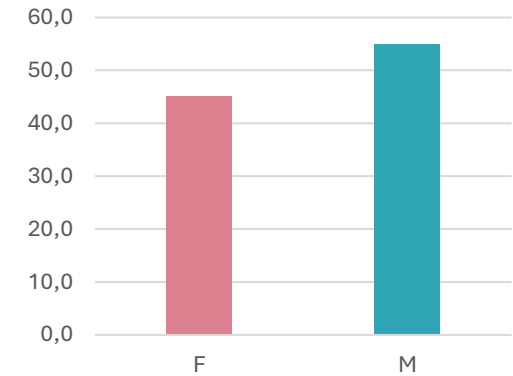
✓ ~ 150 reclassés en vraisemblablement bénins après screening parental ($\approx 8\%$ de la cohorte)

✓ ~ 2 reclassés en vraisemblablement pathogènes après screening parental et conseil génétique ($\approx 0,1\%$ de la cohorte)

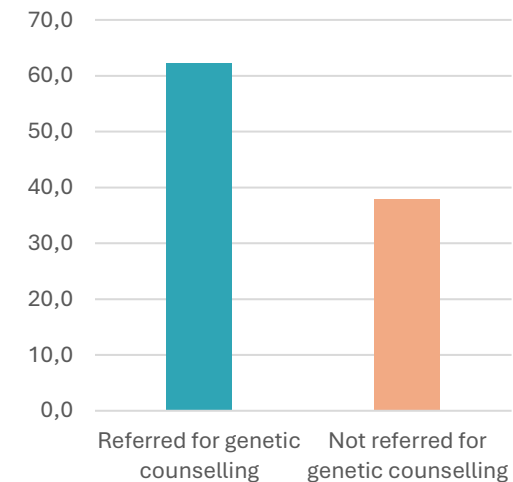
Top genes

ARID1B, #6
PTEN, #5
MECP2, #4
ADNP, #4
(SHANK2, #4)
SHANK3, #3
CHD8, #3
SCN2A, #3
NIPBL, #3
GRIN2B, #3
VPS13B, #3

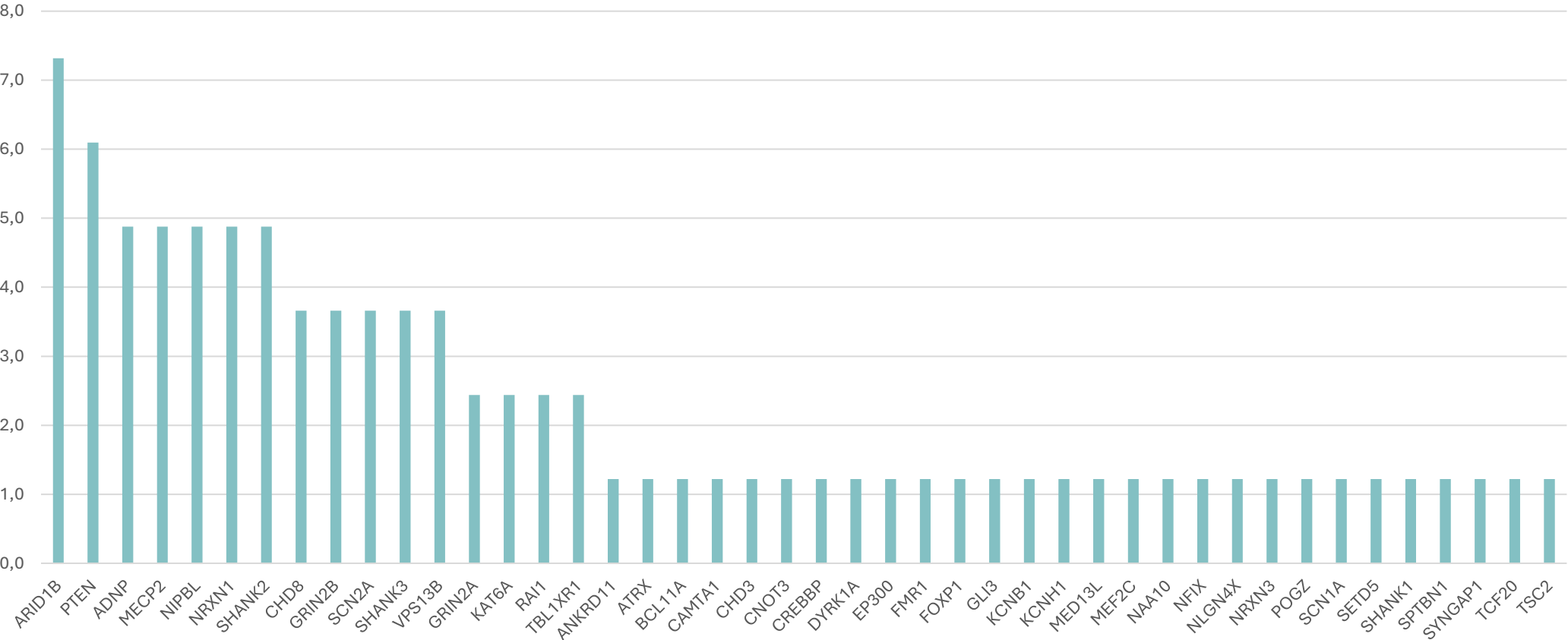
Percentage of cases by sex



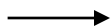
Counselling information



Percentage of positive cases



Explorations génétiques pour identifier les « formes simples »



Caryotype moléculaire

WES, WGS

```
7681 ccatctcttc tttgtgcatg ttgtgtctcg tgtcccaatt tccctcttct atagggactg cagtcctaatt gaattagacc ccaacaaacg acctgatatt aacttgattc
7801 gatcctattt ctaaataagg ccacattttt ttgagatact acatcaatgt atctttttat tgacagacat ttoaccccat tagagttacc taacctccct
7921 ctctcccttt ataaaatgag gataaaaagt ctgacctcac agggctgtgg agaactctgg gctatgcatt tagaaggatt agcacagctg ctggcacatg gctggaaggc
8041 agctagtatt attatgaat ggggatatag agccttagag ctcaaattat ttgtctttgc ttatacagaa gtccatattg ataacatttt cctccaactc taaagggcat
8161 cataacagcg taagtgtatt ttacatctt gtaactttaca aaggaaactat atatttgaat aaaatttact tttttttgta gtattgccat gtattctac tatgataca
8281 taataacctt actcccagta agtaataaaa cctaaatgt taaaaatctg aacaatttaa acatggctag aaaaagcacc ttctatatta ttcttaaat aaaagaaats
8401 aatgcaatat tgaattcccc caaccatgct gatgtaggta aactgtattt cagatattgg gaaatagcct cataaactga gaagaacagc gcttttagat tcaagtacat
8521 ctctccactt tacccttaca gctctgtgac cagtgggaag ttatgtagct ttgttcagcc ttgttttctt catctgcgaa attagaaaaa taatactcct tcaaaagtgc
8641 cctgcagtgg atgaatgat aacaaaaatg tgcctatgac atataatgga atattattca gccttaaaaa gaaagaaat tctgacacac gctataacat ggattaacct
8761 atgctaagtg aaataaacca gtcatcaata gacagatact gtattattcc acttatgtga ggtacctaag gtcatcaaat tcatagaggt aaaaaacata aaggctttt
8881 gggggagggt agaatgagga gctactgttc actggttaga gagctttaat ttgtcaagat gaaaagagtt ctggaaatgg ctgctcatga tggtttcaa acgatgtgaa
9001 gccactaac tgtacacttt aaaaatggtt acgatggcaa atcttatgtt atatatattt tactctaatt tttaaaataa atttaaaaaa taaatcctaa aacattgttt
9121 atagttttaag gaaatcccc atgtgcagc ctagaataga agcaggtagc tatttagaac attcctctt tagttttct cctctcccc accataaata gttgcaaaag
9241 gtgcacatag ccaaagattt aatgccacat agccaaacaa acaccagata attcaggaa ccttgattct gaagtgaagc ttataaga atgaaccaca ttggtcagc
9361 accagtccat atgttgcaat taactgttct tgtgtaggg agcaagtcac tttagcttct tggacctgtt ttctctctg tcaataaagg agtttttc tagtctatc
9481 caagtcttta gaggcttgta ttacataaat caagtcaaga catgttattt aagaatgaag ggtcatagtt tagcatgcta ataatctctc ttcttcaa atgagac
9601 atattcttta tcttaatacc atgataaatt tgcctgggtg ggggaggaat agattataag acagggcgaa aggagcaatt aatagcgaat tggcttcaa ttgactos
9721 atttaaaaga atatgtcagt ttgtcaagat gaacaagttc tagaaatgtg ttgcaaatg atgtgtatgt agttaacaac tctgcaactg acattttaa tgggtgaagat
9841 atattatggg ttttttgcca caacttaaaa aaagaatgtg ggaactattt ttcttctt aacatctca ttttttcaa acaataccag tggttttcaa gctttttac
9961 tccattcttc taacaaaagt tcataaagaa aataactgta aaaaaaaat atggagtga aagtgaagca tgagatggag gtaacgaata ttccagtat ggcctctct
10081 tccctgggac tgcctctgag ttctgcaaag actcctcagt gctccaagg gctggtttaa aaatcaatgc ttatactct acaaaagaa gttaggcagg caaatggct
10201 atcccagcac ttggggagc caagtgggg agatcactgt aggtcaggag ttcaagacca gcttgccaa cctgagcaaa ctctatctgt acaaaaaa ccaaatatg
10321 tggcgcatgc ctgtagtccc agctactcat gagctgag tgggaggaac gcttgagccc aggaagtga gcggcgatt agctgagata gcaaccatgc actccagctc
10441 gcaaggccct atctcaaaa aaaaaaaa aaagaaaag aaatgtaaat gcccctcacc atgcattga ctgggaatta atggtgttag agctttgtt aactgagccc
10561 ctaaccattt actgcaatac tgaataagt gacctagag ggggtattc tatctgctt cagggaagaa tatattgat atactagag taaaaaacc ccaagttaa
10681 ataaaatgt atataatg ctgaattct gaagagacc aggtcagaa aaaaactag caggaaagt attttatga tctatgact catctatta ttattcaat
```

G>A

Mutation ponctuelle



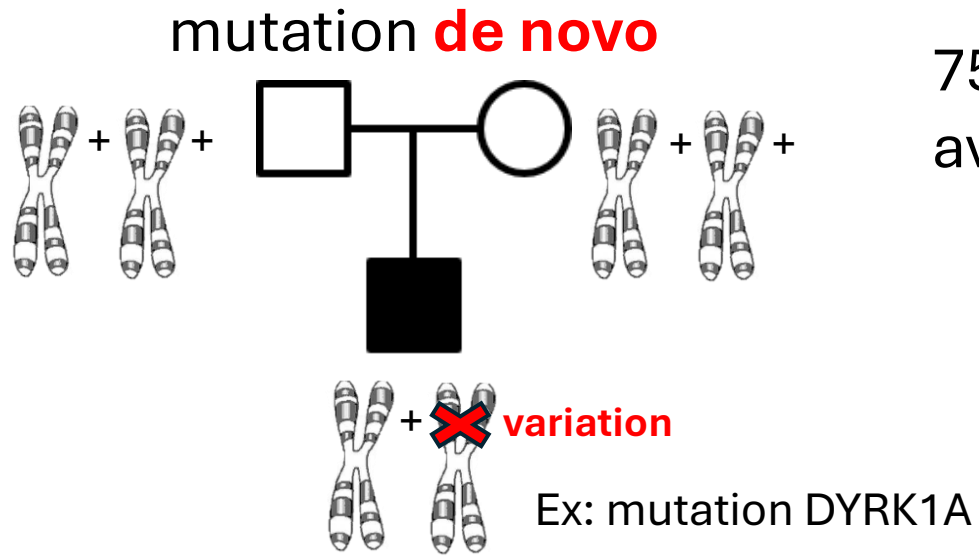
Copy Number Variant (CNV)



3-5 millions de variations génétique



1 variation causale



75%: pathologies autosomiques dominantes avec variant de novo

⇒ Utilité de réaliser les analyses génétiques en trio (comparaison avec les parents)



Risque de découvertes fortuites (incidentalomes)

⇒ Consultation de génétique et consentement indispensables

> Mars 2014: caryotype moléculaire sur toutes les PLA/CVS
(*n= 4380 jusqu'en mai 2018*)



	DELETION	DUPLICATION
1q21.1 distale (<i>GJA5</i>)	3	6
2p16.3 (<i>NRXN1</i>)	3	1
2q37 (<i>HDAC4</i>)	2	2
3q29	0	0
7q11.23 (<i>ELN</i>)	0	0
7q31 (<i>FOXP2</i>)	0	0
15q11.2 (<i>NIPA1, NIPA2</i>)	4	25
15q13.3 (<i>CHRNA7</i>)	4	28
16p11.2 (<i>TBX6</i>)	3	4
16p11.2 distale (<i>SH2B1</i>)	2	3
16p12.2 (<i>EEF2K, CDR2</i>)	4	1
16p13.11 (<i>NDE1, NTAN1</i>)	6	9
17p11 (<i>RAI1</i>)	0	3
22q11 (<i>TBX1</i>)	12	17
22q11 distale	1	1
22q13 (<i>SHANK3</i>)	1	3

Identification d'un CNV « facteur de risque »: 148 cas/4380 = 3,4%

	DELETION	DUPLICATION
1q21.1 distale (<i>GJA5</i>)	3	6
2p16.3 (<i>NRXN1</i>)	3	1
2q37 (<i>HDAC4</i>)	2	2
3q29	0	0
7q11.23 (<i>ELN</i>)	0	0
7q31 (<i>FOXP2</i>)	0	0
15q11.2 (<i>NIPA1, NIPA2</i>)	4	25
15q13.3 (<i>CHRNA7</i>)	4	28
16p11.2 (<i>TBX6</i>)	3	4
16p11.2 distale (<i>SH2B1</i>)	2	3
16p12.2 (<i>EEF2K, CDR2</i>)	4	1
16p13.11 (<i>NDE1, NTAN1</i>)	6	9
17p11 (<i>RAI1</i>)	0	3
22q11 (<i>TBX1</i>)	12	17
22q11 distale	1	1
22q13 (<i>SHANK3</i>)	1	3

CNVs « facteurs de risque » rapportés: 53 cas/4380 = 1,2%

Bilan génétique dans l'autisme

- Caryotype moléculaire
Détection de CNVs: 4-10% (12-17% si DI)
 - séquençage ciblé
Formes syndromiques: 5%
 - panel multi-gènes
Formes syndromiques/non-syndromiques: 3-5%
(10-15% si DI et/ou épilepsie)
- Taux diagnostic: 15-20% si non syndromique**
30-40% si syndromique
- WES, (WGS) après consultation génétique
35-40% ?
Mais - interprétation des résultats parfois difficile
- consentement indispensable (incidentalomes)

