Facteurs étiologiques et co-morbidités des Troubles du Spectre Autistique

Marine Jequier Gygax[1], Anne M. Maillard, PhD[1]

Les troubles du spectre autistique (TSA) touchent à une fonction essentielle dans notre société, à savoir la capacité à communiquer et interagir socialement. Dans le DSM-5[1)], les critères diagnostic de ce trouble neuro-développemental se basent sur la présence d'un ensemble de signes comportementaux tels que des déficits au niveau de l'interaction sociale et de la communication ainsi que la présence de comportements restreints, stéréotypés et répétitifs *(cf. article de S.Magnificat)*.

La notion de spectre renvoie à l'extrême hétérogénéité du phénotype clinique inclue dans le diagnostic de TSA. En effet, le trouble varie dans sa sévérité et dans le type de symptômes ou comportements présents. Ainsi, dans le spectre se trouvent à la fois un enfant non-verbal avec retard de développement sévère et un enfant verbal avec un bon potentiel cognitif ou même avec des compétences hors pair dans certains domaines cognitifs (notamment la mémoire). Par ailleurs, les TSA sont fréquemment associés à d'autres troubles neuro-développementaux tels que la déficience intellectuelle, le trouble spécifique du langage ou encore le trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité (TDA/H). A cette complexité s'ajoute encore la dynamique développementale avec les symptômes qui évoluent et se transforment au cours du développement.

L'héritabilité est importante dans les TSA et varie de 38 à 90% selon les études[2)]. Une récente étude de population suédoise estime l'héritabilité du TSA à 50% suggérant que les facteurs génétiques expliquent la moitié du risque de développer un TSA. Les auteurs montrent également que le risque de développer un TSA dans une famille avec un individu porteur du diagnostic augmente pour les apparentés «génétiquement plus proches»[3)].

L'importante hétérogénéité clinique s'accompagne d'une compréhension encore parcellaire des facteurs étiologiques et des mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux TSA. Les études s'accordent à dire que les facteurs génétiques, épigénétiques, métaboliques et environnementaux de même que leur interaction contribuent au développement d'un TSA[4),5)]. Nous présentons ici quelques éléments actuels sur les facteurs étiologiques. Nous présenterons ensuite certaines co-morbidités fréquemment rencontrées dans le TSA.

La génétique des TSA

Au même titre que l'hétérogénéité clinique, l'architecture génétique des TSA est très variée. Elle implique des facteurs monogéniques ou polygéniques. Elle comprend à la fois des variations génomiques rares à forte pénétrance pour le TSA et des variations communes à pénétrance plus faible mais dont l'accumulation peut être à l'origine du TSA[6)].

Les formes monogéniques les plus connues associées au TSA ont été décrites il y a déjà quelques années *(Tableau 1)*. Leur étude a permis l'identification de certains mécanismes pathogéniques[6),7)] sans toutefois trouver de corrélat avec un phénotype clinique particulier au sein des TSA.

Plus récemment et grâce aux avancées dans le domaine de la génétique, des formes polygéniques impliquant des variants rares et communs ont été associés aux TSA[8),9)]. Celles-ci incluent les variants en nombres de copies (CNVs) qui consistent en une modification de l'architecture du chromosome avec une perte de matériel génétique (délétion) ou un excès de ce matériel (duplication) dans une région chromosomique plus ou moins grande, impliquant un nombre variable de gènes[10)] *(Figure 1)*.

De nombreux CNVs et leur association à des maladies neurodéveloppementales tel que le TSA ont été identifiés ces dernières années. Il est intéressant de noter qu'un CNV peut être associé à la fois au TSA, à la schizophrénie et à la déficience intellectuelle et qu'un même désordre peut être associé à plusieurs CNVs.

Les CNVs (délétion et duplication) sur le chromosome 16 dans la région 16p11.2 ont été bien étudiés sur le plan clinique et moléculaire ces dernières années et d'autres CNVs sont en cours d'investigation *(Tableau 2)*. Pour certains CNVs, le risque de développer un TSA (p.ex: duplication 1q21.1) peut atteindre 40%[11)]. A titre d'exemple, la prévalence des CNVs 16p11.2 est de 1/1000 pour la délétion et pour la duplication 12,13. Le risque de développer un TSA est de ~20% pour la délétion et ~20% pour la duplication. Seule la duplication a été associée à la schizophrénie. Ces CNVs expliquent ~1% de tous les cas de TSA[9),14)]. Les manifestations cliniques sont multiples (désordre énergétique, retard de développement, trouble spécifique du langage, macro/microcéphalie) et peuvent se manifester de manière précoce dans le développement.

Facteurs périnataux, maladies maternelles et facteurs environnementaux

L'asphyxie périnatale, la prématurité, et le retard de croissance intra-utérin sont des facteurs de risque reconnus pour un développement cérébral sous-optimal avec des conséquences sur les fonctions cognitives supérieures, comme la cognition sociale[15)].

Les facteurs de risque anté- et péri-nataux rapportés comme pouvant être associés au TSA se divisent en deux groupes: les toxiques environnementaux (acide valproïque, alcool, cocaïne) et les maladies maternelles (diabète, maladie auto-immune, allergies et infections telle que la rubéole, CMV, influenza pendant la grossesse). Enfin, certains facteurs environnementaux comme les pesticides, la pollution de l'air (particules fines), ou certains perturbateurs endocriniens, pourraient aussi jouer un rôle dans la survenue des TSA en ayant un impact sur certaines structures cérébrales sensibles dans le développement précoce. Si certaines études chez l'animal vont dans ce sens, il n'existe à ce jour pas de preuve scientifique formelle permettant de faire le lien entre ces facteurs environnementaux et leur effet pathogène chez l'humain[16)].

Maladies métaboliques

Même si elles sont retrouvées chez moins de 10% des patients avec TSA[17)], plusieurs maladies métaboliques sont associées à la survenue d'un TSA, comme la phénylcétonurie, les syndromes liés à une déficience en créatine, les troubles du métabolisme des purines ou encore la déficience en adenylosuccinate lyase. Un TSA peut être la présentation initiale d'une oligosaccharidose. Un bilan métabo-

[1]Centre Cantonal Autisme, Hôpital Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

lique est indiqué chez un enfant avec TSA dont l'histoire clinique comprend des éléments tels que léthargie, vomissement cyclique, épilepsie précoce, régression autistique, déficit immunitaire inexpliqué, et/ou qui présente des signes dysmorphiques, un retard cognitif, des auto-mutilations, une faiblesse musculaire, et des signes neurologiques comme une anomalie du tonus ou ataxie (pour une revue complète[18]).

Co-morbidités associées au TSA

Déficit du développement moteur

Les particularités du développement moteur dans les TSA ont rapidement attiré l'attention[19] et incluent le retard du développement des compétences motrices, les comportements moteurs répétitifs (stéréotypies), les troubles des praxies, et le schéma de marche particulier (marche sur les pointes, ataxie, instabilité posturale). Plus spécifiquement, les mouvements stéréotypés des doigts et des mains, ainsi que certains schémas de marche, ont été reconnus comme spécifiques au TSA, en comparaison à d'autres comportements moteurs répétitifs retrouvés chez les patients avec retard de développement et les populations témoins[20]. La présence de ces stéréotypies est généralement associée à une atteinte cognitive plus profonde, et à une dynamique développementale moins favorable. Dans 70-80% des cas, le TSA se complique d'un développement moteur atypique[21].

Trouble spécifique du langage

Bien que le retard du développement du langage ne fasse plus partie des critères diagnostiques des TSA dans le DSM-5, il n'en reste pas moins une co-morbidité extrêmement fréquente. Le diagnostic différentiel entre un trouble spécifique du langage (p. ex: dysphasie) et un TSA chez le jeune enfant est parfois difficile et nécessite des bilans spécialisés. En effet, tous les types de troubles du langage peuvent être observés chez un enfant avec TSA à l'exception d'un trouble isolé de l'expression[22]. De manière générale, les enfants avec un TSA présentent des déficits dans la compréhension du langage ainsi qu'un trouble de la pragmatique verbale (et non verbale). Le trouble de la pragmatique se définit par une incapacité à utiliser le langage et les signes non verbaux (gestes, contexte) de manière adaptée dans l'interaction. Les enfants avec TSA ont une conscience très limitée de l'utilisation du langage et font un usage inadéquat ou insuffisant de la communication. Ils ont souvent de la difficulté à maintenir une conversation, à respecter les tours de parole. Un trouble de la pragmatique reste présent même chez le patient TSA adulte avec bon niveau cognitif qui n'a plus de trouble de la compréhension[23, 24].

Parmi les caractéristiques observées chez les jeunes enfants avec TSA et apparition tardive du langage, on retrouve l'absence de pointage, l'absence de réponse à son prénom, une écholalie immédiate ou différée, une prosodie particulière, l'usage de la troisième personne pour parler de soi. On retrouve également chez les enfants plus âgés un discours plaqué «appris par cœur», ainsi qu'une interprétation littérale au premier degré (difficulté à comprendre l'humour, l'ironie, les doubles sens). Le retard de langage chez le petit enfant est donc un signe d'alerte. Au contraire de l'enfant avec TSA, l'enfant avec un trouble spécifique du langage présentera une appétence pour le jeu en dyade et l'échange qualitativement et quantitativement supérieure. Dans

Syndrome	Gène	Caractéristiques cliniques	Caractéristiques cliniques	Patients avec le syndrome qui ont un TSA
Syndrome du X-Fragile[43, 44]	FMR1	Sévérité du TSA corrélé au retard mental, anxiété, trouble du sommeil Dysmorphisme (visage allongé, prognathisme, grandes oreilles, parfois macrocéphalie)	2–3%	20–40%
Sclérose tubéreuse de Bourneville[45]	TSC1, TSC2	Retard du développement et survenue d'un TSA associés à spasmes infantiles précoces Macules hypopigmentées, angiofibrome, shagreen patches, rhabdomyome intra-cardiaque, tubers corticaux	3–4%	40–80%
Neurofibromatose de type 1[46]	TSC1, TSC2	Taches café-au-lait, neurofibromes cutanés et cérébraux, gliomes nerfs optiques, macrocéphalie, parfois retard mental TSA associé à TDA/H (Trouble déficitaire de l'attention)	Inconnu*	25%
Dystrophinopathie – M Duchenne[47]	Xp21	Faiblesse des ceintures, marche sur les pointes, troubles neuropsychiatriques corrélés à une délétion des exons distaux sur le gène de la dystrophine	Inconnu*	17%
Syndrome d'Angelman – duplication 15q[48, 49]	UBE3A	Hypotonie, retard mental, atteinte sévère du développement du langage, épilepsie	1–2%	>40%
Troubles liés à PTEN PTEN hamartome tumor syndrome[50]	PTEN	Macrocéphalie, retard mental, crises épileptiques focales et généralisées	Inconnu*	Inconnu*

* «inconnu» signifie que l'association duTSA au syndrome monogénique est connue et décrite, mais que les chiffres de prévalences sont soit inconnus soit inconstants dans la littérature

Tableau 1: Exemple de syndromes mono-géniques associés aux TSA

les deux cas, l'enfant devra bénéficier d'un dépistage des troubles de l'audition par audiogramme et/ou potentiels évoqués auditifs (PEA) afin d'écarter un déficit de l'audition.

Epilepsie

La prévalence de l'épilepsie dans les TSA est généralement estimée autour des 30%, avec deux pics d'entrée dans l'épilepsie: le premier durant la petite enfance, et le second à l'adolescence[25]. Dans certains tableaux cliniques, on peut suspecter une régression autistique d'origine épileptique, comme dans le cas d'aphasie acquise causée par une épilepsie très active durant le sommeil de type POCS (pointes-ondes continues du sommeil), ou en cas de spasmes infantiles tardifs[26]. Un enfant avec TSA qui présente un retard de langage, peu ou pas d'intérêt pour l'environnement sonore et des troubles du sommeil doit bénéficier d'un EEG.

Les patients pédiatriques avec une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) sont à risque de présenter une régression cognitive concomitante à la survenue de spasmes infantiles tardifs[27]. Même sans histoire de régression, le développement cognitif est généralement moins favorable et le risque de TSA plus élevé lorsque l'enfant présente des spasmes infantiles[28]. Un contrôle précoce des spasmes infantiles par Vigabatrin permettrait de limiter la sévérité de l'expression d'un TSA[29]. Un TSA peut aussi survenir dans le contexte de syndromes épileptiques de l'enfant comme de le syndrome de West, le syndrome de Lennox-Gastaut, le syndrome de Doose ou encore le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson)[30].

Le type de crises d'épilepsie (et patterns épileptiformes) associées aux TSA est varié, il n'existe pas d'épilepsie ou de traitement anti-épileptique spécifique à l'autisme[31]. En pratique, au vu de l'association fréquente de l'épilepsie avec les TSA, le degré de suspicion pour des crises épileptiques devrait rester élevé chez l'enfant avec TSA; en particulier en cas de régression comportementale (communication et langage) et de STB.

Troubles du sommeil

Quarante à 90% des patients avec TSA présentent des troubles du sommeil de type insomnie (trouble de l'endormissement, et qualité/quantité insuffisante de sommeil)[32]. Ces troubles sont rapportés par l'ensemble des proches lors de l'anamnèse ciblée. De nombreuses études ont objectivé un temps de sommeil plus court, une diminution de pourcentage de sommeil REM, et de fréquents réveils pendant la nuit chez les patients avec TSA[33]. Un des mécanismes reconnu est un rythme circadien aberrant, dû à des anomalies des gènes de régulation de la production de la mélatonine appelés «clock genes»[34]. Plus l'enfant avec TSA dort mal, plus il est à risque de présenter de l'hyperactivité et des comportements stéréotypés sévères[32].

La prise en charge des troubles du sommeil chez l'enfant avec TSA devrait comprendre une approche comportementale avec mise en place de rituels et renforcement de l'hygiène du sommeil, à identifier comme pré-requis à toute tentative d'introduction d'un traitement pharmacologique de type mélatonine. Des études rétrospectives (basées sur le retour des parents) et prospectives randomisées[35] ont montré l'efficacité de la mélatonine non seulement sur la qualité et la quantité de sommeil, mais également sur des symptômes comme l'anxiété et les difficultés sociales. Une autre étude prospective a montré que la majorité des enfants avec TSA répondait à une dose de mélatonine 1 ou 3 mg donnée 30 min avant le coucher, avec amélioration de l'endormissement durant 17 semaines sans effet indésirables ni modifications des tests hépatiques, rénaux et endocriniens[36].

Troubles gastro-intestinaux

L'association de troubles gastro-intestinaux (TGI) au TSA a une prévalence élevée, jusqu'à 90% selon les études[37]. Un travail récent a montré que 37% des enfants avec TSA présentaient des TGI, sous la forme principalement d'une constipation, significativement plus élevée que les autres TGI comme la diarrhée, les vomissements, les mouvements intestinaux douloureux, les douleurs gastriques, en comparaison avec les populations pédiatriques contrôles[38]. Sur le plan physiopathologique, une étude rapporte que les enfants avec TSA et symptômes gastro-intestinaux présenteraient une atteinte de la muqueuse GI de type inflammatoire, similaire aux maladies inflammatoires du tube digestif comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéro-hémorragique[39]. Certains auteurs discutent de l'implication du microbiome dans le profil neurocomportemental de l'enfant avec TSA, et de l'effet de traitement tels que le régime (exclusion de gluten/caséine, diète cétogène), les traitements par probiotiques, ou encore la transplantation fécale[40,41,42]. A ce stade aucune intervention n'est reconnue et la réplication de premiers résultats est nécessaire avant de recommander ou prescrire ces traitements.

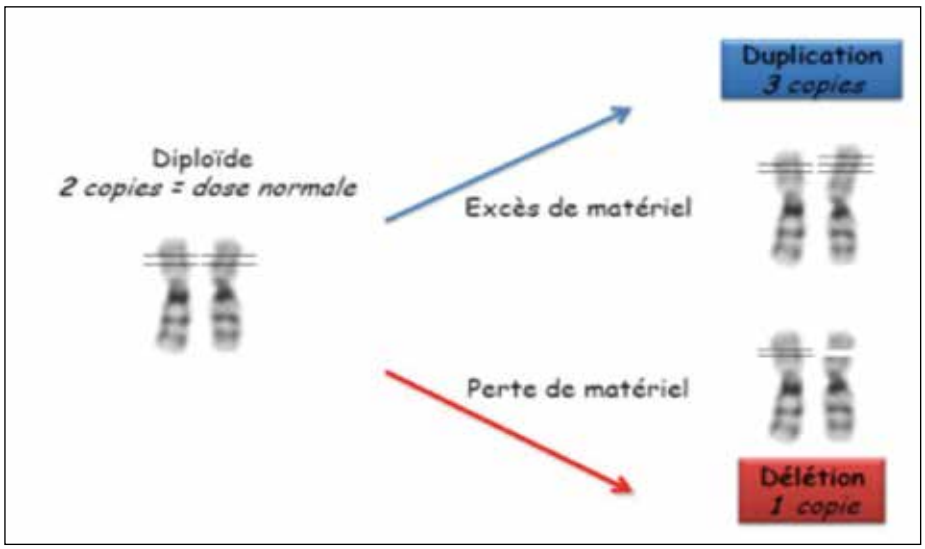

Figure 1: *Variants en nombre de copies (CNVs) sur une paire de chromosomes. Sur la gauche se trouve une paire de chromosome diploïde («normale») qui comprend 2 copies de la région. La délétion se caractérise par la présence d'une seule copie de la région sur la paire de chromosome alors que la duplication double le matériel génétique sur un des chromosomes résultant en 3 copies de la région.*

Conclusion

Le TSA est un trouble hétérogène aux multiples facettes, souvent associé à d'autres déficits. La spécificité du TSA repose toutefois sur les troubles de l'interaction sociale, un usage insuffisant ou inadapté de la communication. Initialement, il s'agira de s'assurer que

l'enfant ne souffre pas de déficit neurosensoriels de type troubles visuels ou neuro-ophtalmologiques, ou encore d'atteinte de l'audition, qui pourraient entraver le développement des compétences de communication.

Les étiologies et les voies pathogéniques impliquées dans la survenue d'un TSA sont nombreuses et encore insuffisamment comprises, et ce bref aperçu ne prétend pas être exhaustif. On retiendra que les mécanismes biologiques activement étudiés sont impliqués de manière générale dans le développement du cerveau, sans que l'on puisse en déterminer une spécificité propre au TSA. Si l'exploration génétique a pris une place prépondérante à la fois dans les démarches de diagnostic étiologique et dans la recherche clinique ou fondamentale, le regard du clinicien reste central dans la reconnaissance du tableau clinique et de sa variabilité. Seuls un travail et une réflexion communs nourris à la fois par les compétences cliniques et la recherche scientifique permettront de mieux comprendre les TSA et le rôle des facteurs de risque.

Tout enfant chez qui on suspecte un diagnostic de TSA doit pouvoir bénéficier d'une approche diagnostique multidisciplinaire. Le pédiatre est en première ligne puisqu'il joue un rôle à plusieurs niveaux: la détection précoce (premier jalon du diagnostic précoce), le suivi dans la prise en charge de certaines co-morbidités et le soutien à la famille.

Références

1) APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. (Amer Psychiatric Pub Incorporated, 2013).
2) Malhotra, D. & Sebat, J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. Cell 148, 1223-1241, doi:10.1016/j.cell.2012.02.039 (2012).
3) Sandin, S. et al. The familial risk of autism. JAMA 311, 1770-1777, doi:10.1001/jama.2014.4144 (2014).
4) Grafodatskaya, D., Chung, B., Szatmari, P. & Weksberg, R. Autism spectrum disorders and epigenetics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49: 794-809, doi:10.1016/j.jaac.2010.05.005.
5) Schiff, M. et al. Should metabolic diseases be systematically screened in nonsyndromic autism spectrum disorders? PLoS One 2011; 6: e21932, doi:10.1371/journal.pone.0021932.
6) Bourgeron, T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. Nat Rev Neurosci 2015;16: 551-563, doi:10.1038/nrn3992.
7) de la Torre-Ubieta, L., Won, H., Stein, J. L. & Geschwind, D. H. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. Nat Med 2016;22: 345-361, doi:10.1038/nm.4071.
8) Gaugler, T. et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. Nat Genet 2014; 46: 881-885, doi:10.1038/ng.3039.
9) Sanders, S. J. et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. Neuron 2015; 87: 1215-1233, doi:10.1016/j.neuron.2015.09.016.
10) Watson, C. T., Marques-Bonet, T., Sharp, A. J. & Mefford, H. C. The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. Annu Rev Genomics Hum Genet 2014;15: 215-244, doi:10.1146/annurev-genom-091212-153408.
11) Bernier, R. et al. Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. Genet Med 2015 doi:10.1038/gim.2015.78.
12) D'Angelo, D. et al. Defining the Effect of the 16p11.2 Duplication on Cognition, Behavior, and Medical Comorbidities. JAMA Psychiatry 2016;73: 20-30, doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2123.
13) Zufferey, F. et al. A 600 kb deletion syndrome at 16p11.2 leads to energy imbalance and neuropsychiatric disorders. J Med Genet 2012; 49: 660-668, doi:10.1136/jmedgenet-2012-101203.
14) Fernandez, B. A. 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 2010;47: 195-203, doi:10.1136/jmg.2009.069369.
15) Gardener, H., Spiegelman, D. & Buka, S. L. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. Pediatrics 2011;128: 344-355, doi:10.1542/peds.2010-1036.
16) Ornoy, A., Weinstein-Fudim, L. & Ergaz, Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). Front Neurosci 2016;10: 316, doi:10.3389/fnins.2016.00316.
17) Manzi, B., Loizzo, A. L., Giana, G. & Curatolo, P. Autism and metabolic diseases. J Child Neurol 2008;23:307-314, doi:10.1177/0883073807308698.
18) Campistol, J. et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. Dev Med Child Neurol 2016;58: 842-847, doi:10.1111/dmcn.13114.
19) Damasio, A. R. & Maurer, R. G. A neurological model for childhood autism. Arch Neurol 1978;35: 777-786.
20) Goldman, S. et al. Motor stereotypies in children with autism and other developmental disorders. Dev Med Child Neurol 2009;51: 30-38, doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03178.x.
21) Rinehart, N. & McGinley, J. Is motor dysfunction core to autism spectrum disorder? Dev Med Child Neurol 2010;52: 697, doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03631.x.
22) Chevrie-Muller, C. & Narbona, J. Le langage de l'enfant: aspects normaux et pathologiques. (Elsevier Masson, 2007).
23) Rapin, I. & Dunn, M. Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. Brain Dev 2003;25: 166-172.
24) Rapin, I. et al. Subtypes of language disorders in school-age children with autism. Dev Neuropsychol 2009;34: 66-84, doi:10.1080/87565640802564648.
25) Tuchman, R. & Rapin, I. Epilepsy in autism. Lancet Neurol 2002;1: 352-358.
26) Deonna, T. & Roulet-Perez, E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. Brain Dev 2010;32: 746-752, doi:10.1016/j.braindev.2010.06.011.
27) Saemundsen, E., Ludvigsson, P. & Rafnsson, V. Autism spectrum disorders in children with a history of infantile spasms: a population-based study. J Child Neurol 2007;22: 1102-1107, doi:10.1177/0883073807306251.
28) Zaroff, C. M., Devinsky, O., Miles, D. & Barr, W. B. Cognitive and behavioral correlates of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004;19: 847-852, doi:10.1177/08830738040190110101.
29) Bombardieri, R., Pinci, M., Moavero, R., Cerminara, C. & Curatolo, P. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr Neurol 2010;14: 146-149, doi:10.1016/j.ejpn.2009.03.003.
30) Cuisset, J.-M. et al. [Neuropediatric approach to autism]. Arch Pediatr 2005;12: 1734-1741, doi:10.1016/j.arcped.2005.09.016.
31) Depositario-Cabacar, D. F. & Zelleke, T. G. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. Dev Disabil Res Rev 2010;16, 239-247: doi:10.1002/ddrr.116.
32) Goldman, S. E. et al. Defining the sleep phenotype in children with autism. Dev Neuropsychol 2009;34: 560-573, doi:10.1080/87565640903133509.
33) Malow, B. A. et al. A sleep habits questionnaire for children with autism spectrum disorders. J Child Neurol 2009;24: 19-24, doi:10.1177/0883073808321044.

Localisation CNV	RD/DI*	TSA	Schizophrénie
1q21.1	Délétion/ Duplication	Duplication	Délétion/ Duplication
1q21.1	Délétion/ Duplication	Duplication	
7q36.3		Duplication	Duplication
15q11.2-13.1	Duplication	Duplication	
15q13.3	Délétion	Délétion	Délétion
16p13.3	Duplication	Duplication	Duplication
16p11.2	Délétion/ Duplication	Délétion/ Duplication	Duplication
22q11.2	Délétion/ Duplication	Duplication	Délétion
22q11.2		Délétion	Duplication

*retard de développement/déficience intellectuelleprévalences sont soit inconnus soit inconstants dans la littérature

Tableau 2: Principaux CNVs associés au TSA et autre trouble neurodéveloppemental, adapté du papier de Malhorta et Sebat[2)]

34) Bourgeron, T. The possible interplay of synaptic and clock genes in autism spectrum disorders. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2007;72: 645-654, doi:10.1101/sqb.2007.72.020.
35) Wright, B. et al. Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial. J Autism Dev Disord 2011;41: 175-184, doi:10.1007/s10803-010-1036-5.
36) Malow, B. et al. Melatonin for sleep in children with autism: a controlled trial examining dose, tolerability, and outcomes. J Autism Dev Disord 2012;42: 1729-1737; author reply 1738, doi:10.1007/s10803-011-1418-3.
37) Buie, T. et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. Pediatrics 2010;125 Suppl 1: S1-18, doi:10.1542/peds.2009-1878C.
38) Fulceri, F. et al. Gastrointestinal symptoms and behavioral problems in preschoolers with Autism Spectrum Disorder. Dig Liver Dis 2016;48: 248-254, doi:10.1016/j.dld.2015.11.026.
39) Walker, S. J., Fortunato, J., Gonzalez, L. G. & Krigsman, A. Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. PLoS One 2013;8: e58058, doi:10.1371/journal.pone.0058058.
40) Vuong, H. E. & Hsiao, E. Y. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. Biol Psychiatry 2017;81: 411-423, doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
41) Ghalichi, F., Ghaemmaghami, J., Malek, A. & Ostadrahimi, A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. World J Pediatr 2016;12: 436-442, doi:10.1007/s12519-016-0040-z.
42) Li, Q. & Zhou, J.-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. Neuroscience 2016;324: 131-139, doi:10.1016/j.neuroscience.2016.03.013.
43) Bassell, G. J. & Warren, S. T. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. Neuron 2008:60: 201-214, doi:10.1016/j.neuron.2008.10.004.
44) Clifford, S. et al. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. J Autism Dev Disord 2007;37: 738-747, doi:10.1007/s10803-006-0205-z.
45) Lipton, J. O. & Sahin, M. The neurology of mTOR. Neuron 2014;84: 275-291, doi:10.1016/j.neuron.2014.09.034.
46) Morris, S. M. et al. Disease Burden and Symptom Structure of Autism in Neurofibromatosis Type 1: A Study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). JAMA Psychiatry 2016;73: 1276-1284, doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2600.
47) Ricotti, V. et al. Neurodevelopmental, emotional, and behavioural problems in Duchenne muscular dystrophy in relation to underlying dystrophin gene mutations. Dev Med Child Neurol 2016;58: 77-84, doi:10.1111/dmcn.12922.
48) Lee, S. Y. et al. Ube3a, the E3 ubiquitin ligase causing Angelman syndrome and linked to autism, regulates protein homeostasis through the proteasomal shuttle Rpn10. Cell Mol Life Sci 2014;71: 2747-2758, doi:10.1007/s00018-013-1526-7.
49) Hogart, A., Wu, D., LaSalle, J. M. & Schanen, N. C. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. Neurobiol Dis 2010;38: 181-191, doi:10.1016/j.nbd.2008.08.011.
50) Buxbaum, J. D. et al. Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007;144B: 484-491, doi:10.1002/ajmg.b.30493.

Correspondance
Marine Jequier Gygax, neuropédiatre FMH
Centre Cantonal Autisme
Les Allières
Av. Beaumont 23
1010 Lausanne
Tél: +41213148029
marine.jequier@chuv.ch

Les auteurs ne déclarent pas de soutien financier ni d'autres conflits d'intérêt en relation à cet article.