



Etude PARIS

Paris Autism Research International Sibpair study

Nouvelles sur les recherches génétiques dans l'autisme

L'étude PARIS (*Paris Autism Research International Sibpair study*) est une collaboration internationale dont l'objectif est l'identification des facteurs génétiques impliqués dans l'autisme. Elle est coordonnée par le Pr. Marion Leboyer en France et le Pr. Christopher Gillberg en Suède et réunit plusieurs centres cliniques spécialisés en France et à l'étranger (Suède, Norvège, Italie, Autriche, Belgique et Etats-Unis). Pour nos recherches, nous recrutons des familles ayant un ou plusieurs enfants atteints d'autisme ou de troubles apparentés. En France, les patients sont notamment recrutés à la consultation spécialisée pour l'autisme de l'Hôpital Robert Debré à Paris et, plus récemment, à la consultation spécialisée pour le syndrome d'Asperger du Groupe Hospitalier Albert Chenevier et Henri Mondor à Créteil ainsi qu'au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Les analyses génétiques sont réalisées dans plusieurs laboratoires, principalement à l'Institut Pasteur (Paris) et à l'Inserm U513 (Créteil). La banque d'ADN se trouve à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (Inserm U679).

Depuis le début de l'étude PARIS en 1992, plus de 600 familles ont accepté de participer à nos recherches sur la génétique de l'autisme. Grâce à ces familles, nous avons pu réaliser des progrès considérables dans la compréhension des facteurs génétiques impliqués dans les troubles du spectre de l'autisme. Nous vous présentons dans ce bulletin d'information les résultats les plus marquants obtenus au cours de ces dernières années. Nous remercions tous les patients et les familles ayant accepté de participer à nos travaux.

Utilisé pour la première fois par le docteur Léo Kanner en 1943, le mot "autisme" est aujourd'hui souvent synonyme de ce que les médecins appellent les "troubles envahissants du développement" (TED). Les personnes atteintes de TED ont un ensemble de symptômes spécifiques affectant trois domaines : la communication, les interactions sociales et le comportement. Les TED regroupent un ensemble de cinq diagnostics acceptés officiellement :

- l'autisme
- le syndrome d'Asperger
- le trouble envahissant du développement non spécifié
- le syndrome de Rett
- le trouble désintégratif de l'enfance

La distinction entre l'autisme, le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant du développement non spécifié repose sur des différences très subtiles liées au développement du

langage, à la gravité des symptômes observés et à l'âge de leur apparition, ainsi qu'à d'autres critères restant à l'appréciation du médecin (voir l'encadré sur **Les troubles envahissants du développement**). Par exemple, le diagnostic de l'autisme nécessite la présence de symptômes appartenant aux trois domaines mentionnés ci-dessus, des antécédents de retard dans le développement du langage et une apparition de ces troubles avant l'âge de 36 mois. Par contre, le syndrome d'Asperger est diagnostiqué chez des personnes présentant plusieurs caractéristiques semblables à l'autisme — dans les trois domaines — mais qui n'ont pas présenté un retard dans le développement du langage. Le diagnostic du trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS) est attribué à des enfants qui présentent des symptômes dans les trois domaines

mais qui ne répondent pas à tous les critères spécifiques des autres troubles développementaux.

Les parents nous disent souvent que leur enfant a reçu plusieurs diagnostics de TED différents, ce qui peut être dû à une évolution des symptômes au cours du temps ou à la variabilité des méthodes de diagnostic. Ces diagnostics peuvent inclure les cinq troubles mentionnés ci-dessus mais aussi d'autres troubles (non officiellement reconnus comme diagnostics médicaux) tels que le "trouble du spectre autistique", "l'autisme de haut niveau" ou "l'autisme atypique".

Le seul moyen de diagnostiquer un TED chez une personne est de lui faire passer des évaluations cliniques, comme des observations et des entretiens. En effet, à l'heure actuelle, il n'y a pas de test médical qui puisse offrir un diagnostic clair et sûr.

Les Neuroligines : identification des nouveaux gènes impliqués dans l'autisme et le syndrome d'Asperger

En 2003, nous avons mis en évidence deux gènes associés à l'autisme et le syndrome d'Asperger, dans deux familles dont plusieurs membres sont atteints. Cette étude est le fruit de la collaboration entre des chercheurs français de l'Institut Pasteur, de l'INSERM, de services de psychiatrie parisiens (CHU de Créteil et hôpital Robert Debré de l'AP-HP) et des chercheurs suédois du département de psychiatrie de l'Université de Göteborg, tous membres de l'étude PARIS. Ces résultats ont été publiés dans la prestigieuse revue scientifique *Nature Genetics*.

Depuis plusieurs années, bon nombre de recherches ont été menées sur la génétique de l'autisme. De nombreuses régions du génome ont été suspectées et des gènes candidats ont été incriminés, sans qu'aucun puisse être indubitablement associé au syndrome autistique. L'étude menée par le groupe de Thomas Bourgeron à l'Institut Pasteur (Laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions Cognitives) a permis d'identifier dans deux familles distinctes des mutations altérant deux gènes situés sur le chromosome X et impliqués dans la formation des synapses (espaces de communication entre les neurones).

Une mutation a été mise en évidence sur le gène neuroligine 4 (*NLGN4*) dans une famille où deux garçons sont touchés, l'un d'autisme et l'autre d'un syndrome d'Asperger (les patients atteints de ce syndrome ont de meilleures performances cognitives et une meilleure aptitude au langage que les patients atteints des autres formes d'autisme). Cette mutation a été transmise par la mère aux deux garçons atteints (voir dans l'encadré sur le **Chromosome X** pourquoi les anomalies génétiques liées à ce chromosome peuvent affecter différemment les hommes et les femmes). La mutation du gène *NLGN4* empêche la formation d'une protéine complète et altère donc la formation des synapses lors du développement du cerveau.

Dans une autre famille, qui comprend là encore deux frères atteints l'un d'autisme et l'autre du syndrome d'Asperger, une mutation touchant le gène neuroligine 3 (*NLGN3*), également héritée de la mère, a été identifiée.

L'altération des gènes *NLGN3* ou *NLGN4* pourrait affecter la formation des synapses essentielles aux processus de communication neuronale. Ces gènes codent en effet pour des protéines d'adhésion cellulaire localisées au niveau des synapses, ce qui suggère qu'un défaut dans la formation des synapses prédisposerait à l'autisme et au syndrome d'Asperger.

L'autisme est un syndrome comportemental classé parmi les troubles envahissants du développement. Il est caractérisé par des déficits dans les interactions sociales et la communication, associés à un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Les manifestations apparaissent avant l'âge de 3 ans. On estime aujourd'hui qu'au moins un enfant sur 1000 est atteint d'autisme,

Les troubles envahissants du développement

L'autisme

L'autisme est un trouble du développement qui affecte la capacité d'une personne à communiquer, à construire des relations avec les autres et à répondre de manière appropriée aux stimuli de son environnement. Certaines personnes atteintes d'autisme sont capables d'une adaptation satisfaisante – avec un langage et une intelligence préservés – tandis que d'autres manifesteront un retard mental ou même ne parleront jamais.

Le syndrome d'Asperger

Le syndrome d'Asperger est également un trouble du développement du système nerveux. Contrairement aux personnes atteintes d'autisme, les individus touchés par le syndrome d'Asperger n'ont aucun retard dans le développement du langage. Cependant, ils connaissent de sérieux handicaps dans leurs relations avec les autres ainsi que des particularités dans la façon de s'exprimer. Ils ont souvent des préoccupations particulières et répétitives se concentrant sur un seul thème ou objet.

Le trouble envahissant du développement non spécifié

On attribue souvent le diagnostic de trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS) à des enfants qui montrent des signes d'autisme mais qui ne répondent pas à tous les critères spécifiques des autres TED.

Le syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est une maladie neurologique complexe qui affecte principalement les filles, même s'il existe aussi quelques cas de garçons atteints. Le syndrome de Rett est d'origine génétique, et représente l'une des causes les plus connues de handicap intellectuel et physique affectant les filles à la naissance, avec un peu plus d'une fille atteinte sur 10.000. Les personnes atteintes du syndrome de Rett se développent normalement jusqu'à l'âge de 6-18 mois, puis régressent. Cette régression est suivie d'un ralentissement dans la croissance de la tête, d'une perte des mouvements volontaires des mains, accompagnés par l'apparition de stéréotypies. Le gène responsable du syndrome de Rett a été découvert en 1999, il s'appelle *MECP2* et il est situé sur le chromosome X.

Le trouble désintégratif de l'enfance

Les enfants atteints du trouble désintégratif de l'enfance se développent normalement pendant une période relativement longue (en général de 2 à 4 ans) avant de manifester des symptômes autistiques, tels que la perte du langage, de l'intérêt pour l'environnement social ou de la propreté.

Manuel de Diagnostic et de Statistique sur les Maladies Mentales, Quatrième édition, 1994.

et l'on observe quatre fois plus de garçons atteints que de filles.

Différentes constatations sont en faveur d'une prédisposition génétique à l'autisme. Le risque d'avoir un deuxième enfant atteint dans les familles ayant déjà un enfant autiste (risque de récurrence) est 45 fois plus élevé que dans la population générale. De plus, les études épidémiologiques menées chez des jumeaux monozygotes montrent que lorsqu'un des enfants est atteint d'autisme, le deuxième a une probabilité de 60 %

d'être également autiste, alors que ce risque est très bas (0-5 %) chez les jumeaux dizygotes. L'augmentation du risque dans les fratries et la différence de concordance entre les jumeaux monozygotes et dizygotes démontrent le terrain génétique de l'autisme. Mais il est très probable que plusieurs gènes sont impliqués et, qu'en outre, les gènes responsables varient d'une famille à l'autre.

Si les gènes *NLGN3* et *NLGN4* ne sont donc pas les seuls et uniques gènes de l'autisme, la présente étude

ouvre néanmoins de nouvelles pistes de recherche pour mieux comprendre ce syndrome complexe et hétérogène qu'est l'autisme.

Référence

Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T, and the Paris Autism Research International Sibpair Study. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* are associated with autism. *Nat Genet* 2003, 34, 27-29

Une nouvelle étude chez les familles de la cohorte PARIS vise à identifier les pathologies génétiques associées à l'autisme

Nous avons débuté en 2003 une étude visant à préciser la nature et la fréquence des pathologies génétiques

Le chromosome X

Les chromosomes X et Y déterminent le sexe des individus. Les hommes ont un chromosome X et un chromosome Y alors que les femmes ont deux chromosomes X. Les femmes ont donc un chromosome X de rechange que les hommes n'ont pas. Si un gène ne fonctionne pas correctement sur l'un des deux chromosomes X de la femme, le gène de rechange sur l'autre chromosome X compensera et masquera la différence. Ceci n'est pas vrai pour les hommes, car ils n'ont qu'un seul chromosome X. Ceci explique pourquoi certains troubles sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes, car les hommes n'ont pas de "roue de secours".

Comme il existe plus de garçons autistes que de filles (près de 4 garçons pour 1 fille), les chercheurs ont longtemps suspecté qu'un ou plusieurs gènes impliqués dans l'autisme pourraient être localisés sur le chromosome X. Bien que certaines études aient exclu un gène du chromosome X comme étant une cause majeure de l'autisme, des mutations dans plusieurs gènes sur le chromosome X peuvent être responsables de certains cas des troubles autistiques et/ou de retard mental. C'est le cas des gènes *FMR1* (syndrome de l'X fragile), *MECP2* (syndrome de Rett), *NLGN3*, *NLGN4*, *ARX*, *CDKL5* et *SLC6A8*.

associés à l'autisme et aux autres troubles du spectre de l'autisme et qui restent aujourd'hui méconnues.

En effet, l'autisme est un trouble du développement du système nerveux qui peut être associé à des nombreuses maladies génétiques, comme la sclérose tubéreuse, le syndrome de l'X fragile, la neurofibromatose ou diverses anomalies chromosomiques (voir l'article suivant sur les **Pathologies génétiques associées à l'autisme**). A l'heure actuelle, les anomalies génétiques responsables du syndrome demeurent inconnues dans la majorité des cas. Cependant, des données récentes suggèrent que dans un pourcentage élevé de patients, l'autisme et les troubles apparentés sont associées à des pathologies génétiques désormais identifiables grâce aux progrès des connaissances et des techniques faites ces dernières années. Afin d'identifier ces formes d'autisme associées à d'autres anomalies, cliniques ou biologiques (autisme dit "syndromique") chez les patients de l'étude PARIS, nous avons mis en place un réseau des généticiens et des cytogénéticiens de divers hôpitaux parisiens. Nous avons ainsi pu proposer à tous les patients de l'étude PARIS habitant en France une évaluation par un généticien clinicien spécialisé dans le diagnostic des maladies associées à l'autisme, ainsi que de nouveaux examens faisant appel aux dernières technologies diagnostiques (caryotype à haute résolution, examen génétique spécialisé de certaines régions chromosomiques impliquées dans l'autisme et bilan métabolique approfondi).

Cette étude, financée par la Fondation de France, associe les centres cliniques et de recherche suivants :

- Inserm U513, Neurobiologie et Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université Paris XII, Créteil
- Pôle de Psychiatrie, Groupe Hospitalier Albert Chenevier et Henri Mondor, Créteil
- Service de Psychopathologie de l'Enfant et l'Adolescent, hôpital Robert Debré, Paris
- Les unités de génétique médicale de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, l'hôpital Robert Debré, l'hôpital Trousseau et l'hôpital Necker
- Les laboratoires de cytogénétique de l'hôpital Necker, l'hôpital Tenon, l'hôpital Saint-Vincent de Paul, l'hôpital Pitié-Salpêtrière et l'hôpital Robert Debré
- Laboratoire de Biochimie de l'hôpital Necker-Enfants Malades
- Unité de Neurogénétique moléculaire et cellulaire du Département de Génétique, hôpital de la Salpêtrière, et Inserm U679
- Laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Institut Pasteur

Entre avril 2003 et fin 2005, 202 patients appartenant à 176 familles ont été vus en consultation génétique et étudiés en cytogénétique. La recherche des micro-délétions (perte d'une petite région chromosomique) et micro-duplications dans certaines régions chromosomiques par FISH (hybridation *in situ* fluorescente) ou par dosage des gènes s'est avérée particulièrement fructueuse, puisque nous avons identifié un nombre

important de patients ayant des anomalies. En effet, grâce à l'analyse systématique de tous les patients, nous avons identifié quatre anomalies de la région 15q11-q13 (deux duplications et deux patients avec un syndrome d'Angelman, porteurs d'une délétion de cette région), deux délétions 22q11, une délétion 22q13 et une duplication 7q11. Ces résultats suggèrent que des réarrangements génomiques, impliquant des régions instables du génome, pourraient jouer un rôle important dans l'étiologie de l'autisme et soulignent la nécessité de criblages systématiques chez un grand nombre de patients afin de mieux estimer leur fréquence.

La duplication de la région 15q11-q13 est l'anomalie chromosomique retrouvée le plus fréquemment dans l'autisme, puisqu'elle est présente chez à peu près 2 % des patients. La délétion de la région 15q11-q13 donne un syndrome d'Angelman si elle est héritée de la mère, ou un syndrome de Prader-Willi si elle est héritée du père. Les individus atteints de l'un de ces deux syndromes présentent souvent un autisme ou des traits autistiques et il n'est donc pas surprenant que nous ayons identifié deux sujets porteurs d'un syndrome d'Angelman dans la cohorte PARIS.

De même, le syndrome de délétion 22q11 (syndrome vélocardiofacial ou syndrome de DiGeorge) a été précédemment décrit en association avec des comportements autistiques. Les deux patients atteints d'autisme présentant la délétion 22q11 identifiés par notre étude n'avaient pas

les signes classiques de ce syndrome et le diagnostic a été fait de manière fortuite, grâce à l'analyse FISH systématique de la région 22q11. Par ailleurs, plusieurs cas de délétion 22q13 ont été décrits dans la littérature en association avec l'autisme en absence de signes phénotypiques spécifiques, en dehors d'un retard mental associé à un retard et/ou une absence du langage.

Les délétions de la région 7q11.23 sont à l'origine du syndrome de Williams, dont plusieurs cas ont été rapportés en association avec l'autisme ou des traits autistiques. Par contre, seuls deux cas de duplication de cette région ont été décrits récemment dans la littérature. Le patient de notre cohorte présentant lui aussi une duplication 7q11.23 serait donc le troisième cas et le premier présentant un autisme. Son tableau clinique non spécifique (autisme, absence de langage et retard mental) laisse suspecter que d'autres duplications pourraient être retrouvées chez des patients autistes.

D'autres diagnostics faits chez les patients de l'étude PARIS grâce à cette étude incluent, dans des familles ayant 2 frères atteints, un syndrome ATRX (alpha-thalassémie et retard mental liés au chromosome X), une mutation du gène *PRSS12* codant pour la neurotrypsine, impliqué préalablement dans le retard mental et une mutation du gène *SHANK3*. Chez les familles ayant un seul enfant atteint, nous avons identifié un syndrome de Rett (mutation du gène *MECP2*), un syndrome de Cowden / Bannayan-

Riley-Ruvalcaba (mutation du gène *PTEN*) et un syndrome de Cornelia de Lange.

Des analyses génétiques de certaines régions chromosomiques sont encore en cours et il manque également les résultats de certains bilans métaboliques. Néanmoins, le nombre important des diagnostics étiologiques spécifiques réalisés d'ores et déjà dans cette étude chez des patients dont on pensait qu'ils avaient un autisme "idiopathique" (c'est-à-dire sans cause connue), démontre sans ambiguïté l'intérêt d'une évaluation génétique approfondie chez les personnes atteintes d'autisme.

Outre l'intérêt diagnostique d'une telle approche pour les patients et leurs familles, la recherche systématique des pathologies associées à l'autisme et de certaines anomalies génomiques (duplications, délétions) permettra d'établir la fréquence de ces conditions en association avec l'autisme. Une telle étude n'avait jamais été réalisée en France et sera capitale pour déterminer les examens qui devraient être inclus dans l'évaluation des enfants autistes dans la pratique clinique courante. C'est sur la base de ces résultats que l'ensemble des patients autistes pourront ensuite bénéficier des explorations complémentaires adéquates permettant de suspecter et de diagnostiquer les autismes syndromiques qui passent actuellement inaperçus. Les conséquences de ces progrès seront donc importantes pour le diagnostic positif, le conseil génétique et la prise en charge des patients atteints d'autisme.

Pathologies génétiques associées à l'autisme

L'autisme et les autres troubles envahissants du développement (TED) trouvent généralement leur origine dans des facteurs génétiques. Dans certains cas, l'autisme est le résultat d'une pathologie génétique identifiable. Néanmoins, dans la plupart des cas, il n'est pas possible de déterminer la cause exacte du trouble. C'est ce que l'on appelle l'autisme idiopathique, c'est-à-dire l'autisme d'origine inconnue. Il semble maintenant évident que l'autisme idiopathique est dû à des variations ou mutations dans certains gènes que les chercheurs n'ont pas encore réussi à identifier.

Dans 10 à 15 % des personnes touchées par l'autisme, il est possible

d'identifier une pathologie génétique spécifique. Reconnaître une pathologie génétique est essentiel car cela peut parfois modifier le traitement. Le diagnostic d'une pathologie génétique permet également aux médecins d'estimer les risques de transmission du trouble par d'autres membres de la famille et donc d'évaluer la nécessité de tests génétiques sur ces autres membres.

Les anomalies chromosomiques

De nombreux cas d'autisme associés à des anomalies chromosomiques ont été rapportés. Ces anomalies affectent majoritairement le chromosome 15 (plus précisément la région chromosomique 15q11-q13, impli-

quée dans les syndromes de Prader-Willi et Angelman). Des études portant sur des individus atteints d'autisme idiopathique montrent que la fréquence des anomalies chromosomiques est d'environ 5 %. Les anomalies chromosomiques peuvent être héréditaires mais peuvent aussi survenir chez l'enfant sans qu'il y ait d'antécédents familiaux (on les appelle donc anomalies "de novo"). Une prise de sang suivie d'une analyse chromosomique (caryotype) est suffisante pour mettre en évidence une anomalie. Lorsqu'une anomalie chromosomique est décelée, il est recommandé de tester les autres membres de la famille. En effet, il est possible que des membres de la famille

soient porteurs d'une anomalie chromosomique sans le savoir parce qu'ils portent un réarrangement équilibré ne produisant aucun symptôme.

Le chromosome 15 isodicentrique

Le chromosome 15 isodicentrique est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez les individus atteints d'autisme. De nombreux cas ont été rapportés dans la littérature. La fréquence de ces cas suggère que la coexistence de l'autisme et du chromosome 15 isodicentrique n'est pas le fait du hasard. Les individus porteurs d'un chromosome 15 isodicentrique ont 47 chromosomes au lieu du nombre habituel de 46. Le chromosome supplémentaire est constitué d'une portion du chromosome 15 dupliquée et "inversée". Pour cette raison, le chromosome 15 isodicentrique est aussi appelé "duplication inversée du chromosome 15". Cette anomalie chromosomique peut être décelée par des techniques classiques d'analyse chromosomique mais peut nécessiter une confirmation à l'aide de sondes FISH (hybridation *in situ* fluorescente) spécifiques.

Les anomalies subtélomériques

Certaines anomalies chromosomiques ne sont pas visibles à l'aide des techniques classiques (caryotype). Par exemple, les anomalies cytogénétiques impliquant les extrémités des chromosomes, appelées subtélomères, donnent des caryotypes d'apparence normale. Le diagnostic des anomalies subtélomériques peut se faire à l'aide d'un ensemble de sondes FISH subtélomériques. Ce type d'analyse est préconisé lorsque les individus atteints d'autisme présentent des traits dysmorphiques (anomalies du visage), lorsque plusieurs enfants d'une même famille sont atteints et dans le cas d'antécédents familiaux de fausses couches.

Le syndrome de délétion 22q13

Le syndrome de délétion 22q13 est une micro-délétion de l'extrémité terminale du bras long du chromosome 22. Il s'agit donc d'une anomalie subtélomérique, parmi les plus fréquentes décrites dans l'autisme. Le syndrome est caractérisé par une hypotonie néonatale, un retard mental, une croissance normale à accélérée, une absence ou un grave retard du développement du langage ainsi que des caractéristiques dysmorphiques

mineures. Les troubles comportementaux sont souvent associés à des traits autistiques. En effet, de nombreux cas d'autisme ont été décrits en association avec une délétion terminale du chromosome 22. La délétion de la région 22q13.3 peut être très subtile et, souvent, n'est pas détectée par une analyse de routine du chromosome. Une analyse spécifique de la région par FISH est généralement requise pour confirmer la présence de cette délétion. En raison de ces difficultés diagnostiques, ce syndrome est sous diagnostiqué et sa fréquence réelle demeure inconnue.

Le syndrome de l'X fragile

Il existe une association connue entre l'autisme et le syndrome de l'X fragile, une anomalie génétique transmise via le chromosome X souvent associée à un retard mental léger ou modéré. Ce syndrome affecte 1 garçon sur 4000-6000 et environ 2 fois moins de filles. Environ 2 à 3 % des individus atteints d'autisme présentent un syndrome de l'X fragile. Celui-ci est causé par une augmentation du nombre de répétitions du tri-nucléotide CGG (plus de 200) dans le gène *FMRI*, situé sur le chromosome X. Les femmes qui portent une prémutation (augmentation du nombre de répétitions sans dépasser le nombre critique de 200) ont un risque accru d'avoir un enfant atteint du syndrome de l'X fragile, ou de souffrir d'une défaillance ovarienne précoce. Des tests génétiques existent pour ce syndrome.

La sclérose tubéreuse

Entre 0,4 et 2,9 % des individus atteints d'autisme souffrent de sclérose tubéreuse. Ce chiffre est porté à 14 % chez les individus atteints d'autisme et de convulsions. La sclérose tubéreuse peut provoquer des convulsions, un retard mental et des anomalies de la peau et du cerveau. Deux gènes différents sont associés à la sclérose tubéreuse, l'un situé sur le chromosome 9 (*TSC1*) et l'autre sur le chromosome 16 (*TSC2*). Les personnes atteintes de ce trouble portent une mutation sur un seul de ces deux gènes. Pour le moment, le moyen le plus facile de détecter la sclérose tubéreuse est d'effectuer un examen physique incluant un examen de la peau avec la lampe de Wood. Il existe un test moléculaire pour ce trouble, mais il est difficile du fait de la grande taille des gènes et du grand nombre de mutations différentes.

Remerciements

Nous tenons à remercier tous les patients et les familles qui ont accepté de participer à nos recherches sur la génétique de l'autisme. Sans votre contribution, ces recherches ne seraient pas possibles.

Nos recherches ont reçu le soutien financier de nombreux organismes :

- INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)
- Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
- Institut Pasteur
- Fondation France Télécom
- Fondation de France
- Fondation pour la Recherche Médicale
- Fondation Jérôme Lejeune
- Fondation Lilly
- Fondation NRJ
- Ministère de la Recherche (Action Concertée Incitative Jeunes Chercheurs)
- *Cure Autism Now* (Etats-Unis)
- *National Alliance for Autism Research* (Etats-Unis)
- *National Institutes of Health* (Etats-Unis)
- Union Européenne (Sixième Programme-cadre)
- *Swedish Science Council* (Suède)

La neurofibromatose de type 1

Parfois, l'autisme se trouve associé à la neurofibromatose de type 1. La fréquence de la neurofibromatose chez des individus atteints d'autisme est située entre 0,2 et 14 %, d'après trois études différentes. La neurofibromatose est un trouble neurologique autosomique dominant (le gène anormal est sur un chromosome non sexuel —ni X, ni Y— et la présence d'un seul gène anormal est suffisante pour que la maladie s'exprime). Elle peut entraîner des problèmes de la peau, des tumeurs du système nerveux central et des difficultés d'apprentissage. La neurofibromatose est causée par une mutation du gène *NFI*, situé sur le chromosome 17. Il existe un test clinique réalisé sur l'ADN, mais celui-ci n'est pas toujours nécessaire au diagnostic. Pour le moment, le moyen le plus simple de diagnostiquer la neurofibromatose est d'effectuer un examen physique pour déceler des taches sur la peau de type café-au-lait ou des neurofibromes.

Le syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est un trouble neurologique faisant partie des TED. Il est causé dans 80 % des cas par une mutation du gène *MECP2* situé sur le chromosome X. Ce syndrome affecte majoritairement les femmes et se caractérise par une régression du langage et de la motricité, une microcéphalie (petite tête) et des torsions des mains. Des chercheurs ont récemment mis en évidence chez plusieurs fillettes autistes des mutations du gène *MECP2*. Ces enfants ne possédaient pas les symptômes habituels du syndrome de Rett, ce qui a conduit les chercheurs à se demander si d'autres enfants autistes ne pouvaient pas eux aussi présenter des mutations du gène *MECP2*. Il existe un test clinique réalisé sur l'ADN pour le syndrome de Rett.

Le syndrome d'Angelman

Chez les individus atteints d'autisme et d'un retard mental sévère, le syndrome d'Angelman est à rechercher. Une étude de population a identifié 4 enfants atteints de ce syndrome parmi près de 49.000 enfants (soit une fréquence de 1 sur 12.000) ; ces 4 enfants remplissent également les critères diagnostiques de l'autisme. Le syndrome d'Angelman se caractérise par un retard mental sévère, une ataxie (manque de coordination des mouvements), un rire inapproprié et un comportement joyeux. Il est causé par la perte du gène *UBE3A* transmis par la mère et situé dans une région du chromosome 15 (15q11.2-q13) appelée "région des syndromes de Prader-Willi / Angelman". Les étiologies principales du syndrome d'Angelman sont une délétion maternelle de la région 15q11.2-q13, une disomie uniparentale paternelle du chromosome 15 (deux chromosomes 15 hérités du père) ou une mutation dans le gène *UBE3A*. Il existe un test clinique (analyse des chromosomes) pour diagnostiquer le syndrome d'Angelman.

Le syndrome de Prader-Willi

Plusieurs caractéristiques comportementales du syndrome de Prader-Willi, comme les retards du langage, de la motricité et du développement, sont également présentes dans l'autisme. Le syndrome de Prader-Willi se caractérise par une hypotonie, une faible alimentation initiale suivie d'une hyperphagie et d'une prise de poids excessive lorsque celle-ci n'est pas contrôlée, un retard mental, un

hypogonadisme et une petite taille. Il est causé par la perte de la région de Prader-Willi/Angelman du chromosome 15 (15q11.2-q13) transmise par le père. Les causes principales du syndrome de Prader-Willi sont une délétion paternelle de la région 15q11.2-q13, une disomie uniparentale maternelle (deux chromosomes 15 hérités de la mère) et des défauts d'empreinte parentale (régulation différentielle de l'expression des gènes qu'ils soient hérités du père ou de la mère). Il existe un test clinique (analyse des chromosomes) pour diagnostiquer le syndrome de Prader-Willi.

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz

Un certain nombre d'individus atteints du syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO) ont été diagnostiqués comme autistes. Une étude récente a montré que, parmi 26 individus atteints de SSLO, 17 (53 %) remplissaient les critères diagnostiques de l'autisme. Les caractéristiques cliniques du SSLO comprennent une microcéphalie, une syndactylie (doigts collés) des 2^o et 3^o orteils, un retard mental, un palais fendu, une hypospadié chez les garçons et un retard de croissance. Le SSLO est un trouble autosomique récessif, où les porteurs (ayant une seule copie mutée du gène) ne sont pas atteints. Le SSLO est causé par des mutations du gène *DHCR7*, situé sur le chromosome 11 (11q12-q13). Le gène *DHCR7* produit la 7-déhydrocholestérol réductase, qui convertit le 7-déhydrocholestérol en cholestérol. Le diagnostic de cette maladie est établi par la détection d'un taux élevé de 7-déhydrocholestérol dans le sang. Un test moléculaire permet de confirmer le diagnostic, de détecter qui sont les porteurs de la mutation, et de réaliser des diagnostics prénataux.

Le syndrome de Sotos

Le syndrome de Sotos est un syndrome d'hypercroissance et est à rechercher chez des individus atteints d'autisme et d'une macrocéphalie (grosse tête). Les individus atteints du syndrome de Sotos ont souvent un déficit intellectuel, des difficultés d'apprentissage et un retard du langage. Ils peuvent présenter certains voire tous les critères diagnostiques de l'autisme. Les caractéristiques cliniques du syndrome de Sotos comprennent une macrocéphalie congénitale, un front proéminent avec une démarcation des cheveux apparemment reculée, une croissance pré- et postnatale accélérée, un âge osseux avancé et des mains et

des pieds larges. En 2002, il a été découvert que des mutations du gène *NSD1*, situé sur le chromosome 5 (5q35), sont responsables d'un grand nombre de cas du syndrome de Sotos. Les micro-délétions de la région chromosomique 5q35 peuvent également être à l'origine du syndrome de Sotos.

Les syndromes de Cowden et de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Le syndrome de Cowden est caractérisé par des multiples tumeurs bénignes appelées hamartomes se formant sur la peau, le sein, la thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'utérus et le cerveau, ainsi que par un risque accru de développer des tumeurs malignes (cancers du sein, de la thyroïde ou de l'utérus). Les individus atteints peuvent présenter également une macrocéphalie, un retard mental et parfois un autisme. La prévalence

Comment nous contacter

Si vous avez des questions concernant nos recherches ou si vous souhaitez y participer, vous pouvez nous contacter en nous écrivant à l'adresse suivante :

INSERM U513
Faculté de Médecine
8 rue du Général Sarrail
94010 Créteil Cedex

Vous pouvez également nous contacter par e-mail, à l'adresse :

autisme@im3.inserm.fr

Changement d'adresse ?

Si vous déménagez, pensez à nous communiquer votre nouvelle adresse en nous écrivant aux adresses ci-dessus. Il est très important pour nous de rester en contact avec les familles qui participent à nos recherches, pour pouvoir les contacter dans le cas où nous trouverions une anomalie génétique chez un enfant et où des analyses supplémentaires seraient nécessaires chez le patient ou les autres membres de la famille.

Votre adresse (postale et/ou électronique) nous permettra aussi de continuer à vous envoyer des informations sur nos recherches et les prochains numéros de ce bulletin.

exacte est inconnue, mais la prévalence estimée est de 1 sur 200.000. Le syndrome de Cowden est dû à une mutation du gène *PTEN* sur le chromosome 10 (10q23.2). La transmission est autosomique dominante. De ce fait, le diagnostic d'une mutation *PTEN* chez un patient nécessite la recherche de la même mutation chez les autres membres de la famille. La prise en charge vise surtout à détecter les maladies malignes au stade précoce.

Des données récentes ont démontré que le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, caractérisée par une macrocéphalie, une polypose intes-

tinale, des lipomes et des taches pigmentées du gland du pénis, est aussi associé aux mutations du gène *PTEN*. Les manifestations de ce syndrome ont un début plus précoce que celles du syndrome de Cowden et incluent souvent un retard mental, associé parfois à un autisme. Les mutations du gène *PTEN* sont donc à rechercher chez les enfants présentant une macrocéphalie prononcée associée à un autisme et/ou à un retard mental, même en absence d'autres signes caractéristiques des syndromes de Cowden ou de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Autres troubles génétiques pouvant être associés à l'autisme

- Syndrome d'Aarskog
- Syndrome de Cornelia de Lange
- Hypomélanose d'Ito
- Syndrome de Joubert
- Syndrome de Moebius
- Phénylcétonurie
- Syndrome de Williams
- Syndrome de Down (trisomie 21)
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Cohen
- Dystrophie myotonique de Steinert
- Maladies mitochondriales
- Syndrome CHARGE
- Syndrome de Lujan-Fryns
- Syndrome de Smith-Magenis

Quel lien entre les études génétiques et les études cognitives dans l'autisme ?

Depuis de nombreuses années, la recherche dans l'autisme a montré qu'il existait une forte implication des facteurs génétiques : les études de jumeaux ont retrouvé une plus grande concordance (ressemblance) pour l'autisme entre les jumeaux monozygotes (partageant le même patrimoine génétique) qu'entre les jumeaux dizygotes (partageant la moitié de leur patrimoine génétique, comme des frères et sœurs). De plus, les études faites dans les familles ayant un enfant autiste ont mis en évidence un risque beaucoup plus élevé que dans la population générale d'avoir un autre enfant atteint d'autisme. Ces résultats démontrent la pertinence de poursuivre des recherches génétiques devant mener à une plus grande compréhension du syndrome ainsi qu'à une meilleure prise en charge, aussi bien médicamenteuse qu'éducative.

Les études cognitives menées dans l'autisme ont participé à une meilleure compréhension des relations existant entre la personne autiste et son environnement. En effet, les études en psychologie cognitive ont montré que la personne atteinte d'autisme traitait l'environnement extérieur d'une manière particulière, qu'il était essentiel de comprendre afin d'optimiser la communication avec l'entourage. Ces recherches ont mis en évidence des capacités préservées dans certains domaines comme la mémoire visuo-spatiale et des difficultés dans d'autres domaines, comme la compréhension des contextes sociaux ou une difficulté à initier une réponse adaptée dans une situation nouvelle. Ces observations quant aux capacités

cognitives des personnes autistes ont donné lieu à trois grands domaines de recherche en psychologie cognitive : la cohérence centrale (pour les capacités visuo-spatiales), la théorie de l'esprit (pour la compréhension des états mentaux ou le traitement des émotions) et les fonctions exécutives (opérations mentales de haut niveau, liées au fonctionnement du cortex préfrontal).

Quel lien existe-t-il entre les études génétiques et les études cognitives ? Les études de jumeaux avaient déjà permis de montrer une concordance plus importante pour des déficits cognitifs entre les jumeaux monozygotes (82 % de déficits partagés) qu'entre les jumeaux dizygotes (10 %). Ces résultats et l'ensemble des études faites par la suite dans les familles ayant un enfant atteint d'autisme (voir pour revue Goussé et coll., 2002) ont mis l'accent sur une éventuelle agrégation de troubles cognitifs spécifiques chez les apparentés (les parents et la fratrie), rappelant à minima les spécificités du traitement de l'information observées chez les personnes atteintes d'autisme.

Mais, la question se pose de l'intérêt de ces études dans la recherche des causes de l'autisme ? Dans le contexte des recherches génétiques, il est essentiel, dans un syndrome aussi complexe que l'autisme, de pouvoir identifier si des traits spécifiques (comme des particularités cognitives) se transmettent dans les familles et si ces traits peuvent être éventuellement sustentés par un ou plusieurs gènes. C'est pourquoi la recherche actuelle

dans l'autisme est pluridisciplinaire, des généticiens, des psychiatres et des psychologues travaillant ensemble pour décupler les chances de réussite.

Notre équipe, sous la direction du Pr. Marion Leboyer, travaille dans cette optique et a déjà montré qu'il existait une spécificité du traitement de l'information visuo-spatiale dans la fratrie des patientes atteintes d'autisme rappelant les meilleures performances observées chez les sujets atteints. Nous avons également montré que certaines difficultés sont plus fréquemment retrouvées chez les parents de personnes autistes dans le domaine des fonctions exécutives (opérations de planification), alors qu'aucune différence n'a été mise en évidence chez la fratrie dans le traitement des émotions.

A la suite de ces résultats nous avons souhaité poursuivre et étendre les recherches en étudiant de manière conjointe les trois domaines cognitifs (cohérence centrale, théorie de l'esprit et fonctions exécutives) chez les apparentés de personnes autistes, aucune étude ne l'ayant fait auparavant. Il nous a semblé également pertinent de proposer ces mêmes tests cognitifs à des apparentés de sujets atteints d'un trouble obsessionnel-compulsif (TOC), des ressemblances étant souvent observées chez ces patients avec les personnes autistes (routines, rituels...). Les résultats obtenus montrent que les deux groupes d'apparentés ne présentent aucune particularité du traitement de l'information dans les domaines de la cohérence centrale et la théorie de l'esprit. Par contre, il existe des diffi-

cultés dans le domaine des fonctions exécutives dans les deux groupes d'apparentés, ces difficultés étant liées à la mémoire de travail spatiale, utilisée dans des contextes où l'on doit retenir des indications visuelles (se faire une image visuelle) et la réutiliser par la suite. Ces difficultés pourraient peut-être expliquer certains problèmes d'apprentissage, comme le calcul mental, la géométrie ou même la

lecture que l'on rencontre parfois chez certains apparentés de personnes atteintes d'autisme.

Nous tenons tout particulièrement à remercier les familles ayant eu la gentillesse de nous donner de leur temps et de nous faire confiance en participant à ces études. Sans elles, nous ne pourrions avancer dans nos recherches et nous leur en sommes profondément redevables.

Références

Goussé V, Plumet MH, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, Ferradian N, Leboyer M. Fringe phenotypes in autism: a review of clinical, biochemical and cognitive studies. *Eur Psychiatry* 2002, 17, 120-128

Delorme R, Goussé V, Roy I, Trandafir A, Mathieu F, Mouren-Siméoni MC, Betancur C, Leboyer M. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* (sous presse)

Explorer l'Autisme

un site web sur les origines génétiques de l'autisme dédié aux familles

<http://www.exploringautism.org/french/>

Le site web "Explorer l'autisme" a pour vocation d'aider les familles qui vivent avec ce défi quotidien qu'est l'autisme en les tenant informées des découvertes passionnantes faites par la recherche génétique. Ce site est le fruit du travail de la Coopération Génétique de l'Autisme, un groupe de chercheurs et de médecins américains et européens qui travaillent en collaboration avec des familles d'enfants autistes dans le but de découvrir les origines génétiques de l'autisme. L'étude PARIS fait partie de cette collaboration. Nous avons traduit ce site en français pour vous et nous espérons que vous serez nombreux à le consulter.

The screenshot shows a web browser window with the address <http://www.exploringautism.org/french/>. The website content includes:

- Navigation:** Explorer, Fichier, Edition, Affichage, Aller à, Favoris, Outils, Fenêtre, Aide.
- Menu:** Précédente, Suivante, Arrêter, Actualiser, Démarrage, Remplissage automatique, Imprimer, Courrier.
- Header:** Explorer l'Autisme, UN REGARD SUR LES ORIGINES GÉNÉTIQUES DE L'AUTISME.
- Sidebar (Left):**
 - QU'EST-CE QUE L'AUTISME ?
 - VUE D'ENSEMBLE DE LA GÉNÉTIQUE
 - HISTOIRE DE L'AUTISME
 - L'AUTISME ET LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX
 - HISTOIRES DE FAMILLES
 - QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES
 - ENQUÊTE
 - LIENS
 - NOUVELLES INFORMATIONS
 - EN ANGLAIS
 - EN ESPAGNOL
- Main Content:**
 - Text: Depuis que le Docteur Léo Kanner a décrit pour la première fois les symptômes de l'autisme il y a plus d'un demi-siècle, les chercheurs ont fait d'énormes progrès dans la connaissance de ce trouble. Aujourd'hui, ils s'attachent à relever un nouveau défi : Identifier les origines génétiques de l'autisme. Partout dans le monde, des équipes tentent de comprendre la part importante des facteurs génétiques liés à ce trouble et les familles ainsi que les chercheurs sont aujourd'hui optimistes quant à la découverte de traitements efficaces pour soigner l'autisme et les troubles apparentés.
 - Text: La vocation de ce site est d'aider les familles qui vivent avec ce défi quotidien qu'est l'autisme en les tenant informées des découvertes passionnantes faites par la recherche génétique. Nous tenterons donc ici de rendre compte de ces découvertes et de les expliquer. Nous attendons dès à présent vos commentaires afin d'accroître ensemble nos connaissances sur le sujet.
 - Text: Le site "Explorer l'autisme" est le fruit du travail de la Coopération Génétique de l'Autisme, un groupe de chercheurs et de médecins qui travaillent en collaboration avec des familles d'enfants autistes dans le but de découvrir les origines génétiques de l'autisme. (Vous trouverez dans la rubrique [À propos de nous](#) une liste complète des membres de cette Coopération). Ce site Internet est subventionné par l'Alliance Nationale pour la Recherche sur l'Autisme, première organisation américaine à but non lucratif destinée à financer et à accélérer la recherche des causes, de la prévention et du traitement des troubles liés à l'autisme.
- Right Column (Nouvelles Informations):**
 - DES SCIENTIFIQUES IDENTIFIENT UN GÈNE LIÉ À L'AUTISME**
Des scientifiques ont déclaré avoir identifié deux variants d'un gène qui pourraient multiplier par deux ou plus les risques d'un enfant d'être atteint d'autisme. [En savoir plus...](#)
 - DES CHERCHEURS IDENTIFIENT UNE NOUVELLE FORME D'UN GÈNE ASSOCIÉ AU SYNDROME DE RETT**
Des scientifiques de l'Hôpital pour Enfants Malades, du Centre pour l'Addiction et la Santé Mentale et de l'Université de Toronto ont identifié une forme alternative d'un gène et d'une protéine impliqués dans le trouble neurodéveloppemental qu'est le syndrome de Rett. [En savoir plus...](#)
 - DES SCIENTIFIQUES RETRACTENT UNE ÉTUDE LIANT LES VACCINES ET L'AUTISME**
La plupart des scientifiques impliqués dans l'étude largement discreditée de 1998 qui suggérait un lien entre les vaccinations de l'enfant et l'autisme ont renié leur conclusion. [En savoir plus...](#)
 - DES EXPERTS REEXAMINENT LE DÉBAT AUTISME-VACCIN**
Un panel scientifique indépendant chargé d'évaluer le lien possible entre l'autisme et le conservateur au mercure contenu dans des vaccins de l'enfant a entendu des suggestions selon lesquelles le métal lourd pourrait provenir du poisson. [En savoir plus...](#)
- Footer:** Copyright 2002 • Exploring Autism, info@exploringautism.org, Site conçu par BrilliantContent, Site soutenu par l'Alliance Nationale pour la Recherche sur l'Autisme (National Alliance for Autism Research).

Publications du groupe PARIS

- Philippe A, Martinez M, Guilloud-Bataille M, Gillberg C, Råstam M, Sponheim E, Coleman M, Zappella M, Aschauer H, Van Maldergem L, Penet C, Feingold J, Brice A, Leboyer M and the Paris Autism Research International Sibpair Study. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. *Hum Mol Genet* 1999, 8, 805-812
- Tentler D, Brandberg G, Betancur C, Gillberg C, Annerén G, Orsmark C, Green ED, Carlsson B, Dahl N. A balanced reciprocal translocation t(5;7)(q14;q32) associated with autistic disorder: molecular analysis of the chromosome 7 breakpoint. *Am J Med Genet* 2001, 105B, 729-736
- Betancur C, Corbex M, Spielwey C, Philippe A, Laplanche JL, Launay JM, Gillberg C, Mouren-Siméoni MC, Hamon M, Giros B, Nosten-Bertrand M, Leboyer M, and the Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study. Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. *Mol Psychiatry* 2002, 7, 67-71
- Jamain S, Quach H, Quintana-Murci L, Betancur C, Philippe A, Gillberg C, Sponheim E, Skjeldal OH, Fellous M, Leboyer M, Bourgeron T. Y chromosome haplogroups in autistic subjects. *Mol Psychiatry* 2002, 7, 217-219
- Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T, and the Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study. Linkage and association of the glutamate receptor 6 with autism. *Mol Psychiatry* 2002, 7, 302-310
- Krebs MO, Betancur C, Leroy S, Bourdel MC, Gillberg C, Leboyer M, and the Paris Autism Research International Sibpair (PARIS) Study. Absence of association between a polymorphic GGC repeat in the 5' untranslated region of the reelin gene and autism. *Mol Psychiatry* 2002, 7, 801-804
- Betancur C, Leboyer M, Gillberg C. Increased rate of twins among affected sibling pairs with autism. *Am J Hum Genet* 2002, 70, 1381-1383
- Philippe A, Guilloud-Bataille M, Martinez M, Gillberg C, Råstam M, Sponheim E, Coleman M, Zappella M, Aschauer H, Penet C, Feingold J, Brice A, Leboyer M, and the Paris Autism Research International Sibpair Study. Analysis of ten candidate genes in autism by association and linkage *Am J Med Genet* 2002, 114B, 125-128
- Lauritsen MB, Borglum AD, Betancur C, Philippe A, Kruse TA, Leboyer M, Ewald H. Investigation of two variants in the DOPA decarboxylase gene in patients with autism. *Am J Med Genet* 2002, 114B, 466-470
- Lauritsen MB, Nyegaard M, Betancur C, Colineaux C, Josiassen TL, Kruse TA, Leboyer M, Ewald H. Analysis of transmission of novel polymorphisms in the somatostatin receptor 5 (*SSTR5*) gene in patients with autism. *Am J Med Genet* 2003, 121B, 100-104
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T, and the Paris Autism Research International Sibpair Study. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* are associated with autism. *Nat Genet* 2003, 34, 27-29
- Delorme R, Betancur C, Wagner M, Krebs MO, Gorwood P, Pearl P, Nygren G, Durand CM, Buhtz F, Pickering P, Melke J, Ruhrmann S, Anckarsäter H, Chabane N, Kipman A, Reck C, Millet B, Roy I, Mouren-Simeoni MC, Maier W, Rastam M, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. Support for the association between the rare functional variant I425V of the serotonin transporter gene and susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2005, 10, 1059-1061
- Durand CM, Kapeler C, Betancur C, Delorme R, Quach H, Goubran-Boutros H, Melke J, Nygren G, Chabane N, Bellivier F, Szoke A, Schurhoff F, Råstam M, Anckarsäter H, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. Expression and genetic variability of *PCDH11Y*, a gene specific to homo sapiens and candidate for susceptibility to psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 2006, 141B, 67-70
- Delorme R, Durand CM, Betancur C, Wagner M, Ruhrmann S, Grabe HJ, Nygren G, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T, Courtet P, Jollant F, Buresi C, Aubry JM, Baud P, Bondolfi G, Bertschy G, Perroud N, Malafosse A. No *TPH2* R441H mutation in a large cohort of psychiatric patients and controls. *Biol Psychiatry* 2006, 60, 202-203
- Melin M, Carlsson B, Anckarsäter H, Råstam M, Betancur C, Isaksson A, Gillberg C, Dahl N. Constitutional down-regulation of *SEMA5A* expression in autism. *Neuropsychobiology* 2006, 54, 64-69
- Chaste P, Nygren G, Anckarsäter H, Råstam M, Coleman M, Leboyer M, Gillberg C, Betancur C. Mutation screening of the *ARX* gene in patients with autism. *Am J Med Genet B* (sous presse)
- Delorme R, Goussé V, Roy I, Trandafir A, Mathieu F, Mouren-Siméoni MC, Betancur C, Leboyer M. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* (sous presse)

Revues

- Goussé V, Plumet MH, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, Ferradian N, Leboyer M. Fringe phenotypes in autism: a review of clinical, biochemical and cognitive studies. *Eur Psychiatry* 2002, 17, 120-128
- Jamain S, Betancur C, Giros B, Leboyer M, Bourgeron T. La génétique de l'autisme. *Médecine/Sciences* 2003, 19, 1081-1090

Pour connaître régulièrement les publications du groupe PARIS, visitez notre site web
<http://www.gs-im3.fr/autism>, rubrique Publications

Participants à l'étude PARIS

FRANCE

Centres cliniques

- **Pr. Marion Leboyer**
Consultation spécialisée Asperger
Pole de Psychiatrie
Groupe Hospitalier Albert Chenevier et Henri Mondor,
Créteil
- **Dr. Pauline Chaste, Dr. Richard Delorme, Dr. Nadia Chabane, Pr. Marie-Christine Mouren-Siméoni**
Consultation spécialisée pour l'autisme
Service de Psychopathologie de l'Enfant et l'Adolescent
Hôpital Robert Debré, Paris
- **Dr. Alain Joannard**
Service de Neuro-pédiatrie
CHU de Grenoble, Grenoble

Laboratoires de recherche

- **Dr. Catalina Betancur**
Inserm U513
Neurobiologie et Psychiatrie
Faculté de Médecine, Université Paris XII, Créteil
- **Pr. Thomas Bourgeron**
Laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions
Cognitives
Institut Pasteur, Paris
- **Pr. Alexis Brice**
Banque d'ADN et de cellules
Inserm U679
Neurologie et Thérapeutique Expérimentale
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris
- **Pr. Jean-Pierre Siffroi**
Service de Cytogénétique
Hôpital Tenon, Paris
- **Centre d'investigation clinique (CIC)**
Coordinateur : Dr. Ying Wang
Hôpital Robert Debré, Paris

SUEDE

- **Pr. Christopher Gillberg, Dr. Maria Råstam, Dr. Henrik Anckarsäter, Dr. Gudrun Nygren, Dr. Carina Gillberg**
Department of Child and Adolescent Psychiatry
Göteborg University, Göteborg

ITALIE

- **Pr. Michele Zappella**
Divisione di Neuropsichiatria Infantile
Azienda Ospedaliera Senese, Sienne

NORVEGE

- **Dr. Eili Sponheim**
Centre for Child and Adolescent Psychiatry
University of Oslo, Oslo
- **Pr. Ola Skjeldal**
Department of Pediatrics, Rikshospitalet
University of Oslo, Oslo

ETATS-UNIS

- **Dr. Mary Coleman**
Department of Pediatrics
Georgetown University School of Medicine
Washington, D.C.
- **Dr. Philip L. Pearl**
Children's National Medical Center
The George Washington University School of Medicine
Washington, D.C.
- **Dr. Ira L. Cohen, Dr. John Tsiouris**
New York State Institute for Basic Research in
Developmental Disabilities
Staten Island, New York

AUTRICHE

- **Pr. Harald Aschauer**
Department of General Psychiatry
University Hospital, Vienne

BELGIQUE

- **Dr. Lionel van Maldergem**
Centre de Génétique Humaine
Institut de Pathologie et de Génétique, Gerpennes,
Loverval