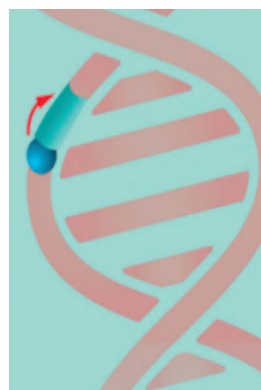


Malgré les avancées de la recherche, un grand nombre de patients atteints de troubles du spectre autistique (TSA) n'ont pas accès aux explorations aujourd'hui disponibles, du fait d'idées reçues, de l'insuffisance des structures à même de les explorer et de l'inadaptation des consultations hospitalières à leurs troubles du comportement. Pour améliorer l'accès aux soins et au progrès des connaissances, nous avons inversé le paradigme et offrons depuis 20 ans des consultations de génétique clinique sur site dans les hôpitaux de jour et les institutions spécialisées de la région parisienne. Depuis 1998, une équipe mobile de génétique médicale propose aux patients et à leurs familles des consultations dans leur environnement habituel. L'unité mobile opère sous l'égide de l'hôpital universitaire Necker Enfants-Malades, qui leur donne accès aux services de biochimie, de cytogénétique moléculaire et de séquençage de nouvelle génération (NGS). En vingt ans, 502 patients appartenant à 26 institutions ont bénéficié de consultations sur site et d'un accès aux plateformes de génétique moléculaire. Moins de 1 % des parents ont décliné la proposition. Des affections génétiques ont été identifiées chez 71 patients présentant un TSA : anomalies cytogénétiques causales (34/388 : 8,8 % ; *de novo* : 19, héritées : 4), X Fragile (4/312 : 1,3 %) et mutations monogéniques reconnues responsables de TSA (33/141 ; 23,4 % : *de novo* : 23 ; héritées : 10, dont 5 liées à l'X et 5 récessives autosomiques). L'IRM cérébrale a été possible chez 347 patients et considérée comme anormale chez 42 % d'entre eux (146/347). Tous les patients diagnostiqués présentaient un TSA atypique ou syndromique, avec déficience intellectuelle modérée à sévère. Grâce à ce mode d'intervention, un grand nombre de consultations manquantes ont été rattrapées et les familles

## Vingt ans de consultations de génétique clinique sur site dans les hôpitaux de jour pour les personnes atteintes de troubles du spectre autistique de la région parisienne

**Arnold Munnich, Caroline Demily, Lisa Frugère, Charlyne Duwime, Valérie Malan, Giulia Barcia, Céline Vidal, Émeline Throo, Claude Besmond, Laurence Hubert, Gilles Roland-Manuel, Jean-Pierre Malen, Mélanie Ferreri, Sylvain Hanein, Nathalie Boddaert, Moïse Assouline**



Fédération de Génétique Médicale et Institute Imagine, UMR Inserm 1163, Université Paris-Descartes, Hôpital Necker Enfants-Malades et Fondation Elan Retrouvé, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.  
[arnold.munnich@inserm.fr](mailto:arnold.munnich@inserm.fr)

ont pu bénéficier d'une consultation de génétique. Eu égard aux contraintes imposées par les troubles du comportement dans les TSA, les consultations sur site constituent, pour les patients et leurs apparentés, un moyen d'améliorer l'accès aux soins et de réduire le risque de méconnaissance d'une pathologie organique à présentation psychiatrique. ◀

Vignette (Photo © Inserm-Frédérique Koulikoff).

La présente étude a fait l'objet d'une publication récente dans *Molecular Autism* [16].

Les troubles du spectre autistique (TSA) constituent un problème majeur de santé qui touche un enfant sur 100 à 200 (avec un sex-ratio de 4 garçons pour 1 fille). Des progrès importants dans la génétique des syndromes autistiques ont été accomplis dans les dernières années [1, 2]. Pourtant, la méconnaissance de ces progrès récents, les idées préconçues sur la pathogénie de l'autisme et l'absence de marqueurs biologiques de dépistage dissuadent nombre de professionnels d'explorer ces enfants et les conduisent même à contester la possible origine organique de la maladie. D'autres raisons expliquent pourquoi tant d'enfants et adolescents souffrant de TSA ne bénéficient pas d'explorations systématiques, notamment a) le manque de neuropédiatres et de généticiens cliniciens, b) la congestion et l'insuffisance des consultations pédiatriques hospitalières spécialisées et c) la rareté des plateformes d'explorations performantes. Pour offrir aux patients un meilleur accès aux soins et mieux diffuser le progrès des connaissances scientifiques, nous avons inversé le paradigme et offrons des consultations de génétique sur site dans des hôpitaux de jour et des institutions spécialisées de la région parisienne.

En vingt ans, 502 patients ont ainsi bénéficié de consultations sur site et d'un accès à une plateforme de génétique moléculaire hospitalière. Grâce à ce mode d'intervention, un grand nombre de consultations manquantes ont été rattrapées et les familles ont pu bénéficier d'une consultation de génétique. Eu égard aux contraintes imposées par les troubles du comportement dans les TSA, les consultations sur site constituent, pour les patients et leurs apparentés, un mode d'accès aux soins et un moyen de réduire le risque de méconnaissance d'une pathologie organique à présentation psychiatrique.

### L'équipe mobile de génétique médicale

Depuis 1998, l'équipe mobile de génétique médicale qui se déplace sur site, est basée dans le service de génétique médicale de l'hôpital Necker-Enfants Malades et opère dans le cadre d'un partenariat régional avec l'Institut des maladies génétiques-Imagine et la Fondation Élan Retrouvé. La mise en œuvre du programme repose sur deux coordinatrices, une neuropsychologue, une conseillère en génétique et un généticien clinicien. Les patients et leurs parents qui le souhaitent sont reçus dans leur environnement familial, réduisant ainsi l'angoisse de l'attente dans un lieu qui leur est inhabituel. L'exploration systématique a permis de porter le diagnostic d'une pathologie organique à présentation psychiatrique dans un tiers des cas, principalement dans des TSA syndromiques, atypiques, avec une déficience intellectuelle modérée à sévère.

Au total, 26 hôpitaux de jour et établissements médicaux ou médico-sociaux spécialisés ont été inclus à leur demande. Tous ont un statut d'association et ont été créés dans les années 1960 à l'initiative de parents soucieux d'éviter à leur enfant un placement en hôpital psychiatrique. Tous les patients répondaient aux critères de TSA fondés sur le DSM-5 (cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) [3] et présentaient des niveaux cognitifs variables, du déficit léger aux déficiences intellectuelles graves ou profondes. L'évaluation clinique standardisée a pris en compte les symptômes

multi-dimensionnels (CARS : *childhood autism rating scale*, ADOS : *autism diagnostic observation schedule* et/ou ADIR : *autism diagnostic interview-revised*).

Le consentement éclairé des parents a été obtenu préalablement à la consultation. Dans le but d'éviter les malentendus, une présentation de la démarche a été proposée sur site avant la consultation avec le généticien clinicien. Les consultations ont eu lieu en présence de l'enfant, de ses parents, du pédopsychiatre et de l'équipe paramédicale et éducative de l'établissement. Les pédopsychiatres ont étroitement coopéré avec le généticien, agissant en qualité d'expert et se gardant de s'immiscer dans la gestion du dossier (prescription médicamenteuse, orthophonie et psychothérapie). Par souci de confidentialité, une consultation avec le généticien seul a été systématiquement proposée. Elle a été cependant rarement souhaitée. Une consultation standard passe en revue les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, l'arbre généalogique de la famille, l'album de photos et comprend un examen clinique complet, en présence d'un membre de l'équipe locale. Une attention particulière est portée aux principaux signes cliniques de TSA syndromique. La consultation tente de répondre aux questions suivantes : a) le TSA est-il isolé ou fait-il partie d'un syndrome connu ? b) le cas est-il sporadique ou familial ? c) avec ou sans déficience intellectuelle ? et d) existe-t-il des facteurs de risque (âge paternel avancé, fécondation *in vitro*, prématurité, consommation de stupéfiants ou ingestion de médicaments pendant la grossesse) ? Le bilan systématique effectué en ambulatoire comporte la recherche d'expansion du gène *FMRI* (*fragile X mental retardation 1*), l'analyse chromosomique comparative sur puces à ADN (ACPA, encore appelées *CGH array*) [4], le bilan métabolique (chromatographie des acides aminés et organiques, taux de succinylpurine, de sialotransferrine, des intermédiaires de synthèse de la créatine). Lorsqu'elle est négative, et avant l'analyse moléculaire par séquençage (NGS), cette première série de tests est suivie d'une IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale avec spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) et tomographie après une brève sédation, ainsi que d'un électro-encéphalogramme.

Pour l'analyse NGS, sont testés les gènes connus de TSA, isolés ou syndromiques, rapportés dans deux familles non apparentées au moins. Ils sont séquencés sur un panel de 445 gènes [5-9]. Pour éviter les découvertes fortuites ou les soucis d'interprétation de variants de signification inconnue (VOUS), seuls les gènes de TSA publiés dont la pénétrance est complète sont testés [5-9]. Pour faciliter l'interprétation, le trio parents/enfant est analysé simultanément.



Certains patients ont bénéficié d'un séquençage de l'exome entier réalisé dans le cadre de projets de recherche. À ce stade, ni le séquençage complet du génome, ni l'analyse de polymorphismes (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) prétendument associés aux TSA dans les grandes études d'association (genome-wide association studies, GWAS) n'ont été réalisés. Les résultats et conclusions ont été communiqués aux patients et aux familles dans les six mois qui ont suivi l'examen, dans la même configuration que la consultation multidisciplinaire initiale.

### Observations et résultats : un bilan

Les consultations sur site étaient facultatives mais ont été accueillies favorablement par la majorité des parents. Moins de 1 % des couples ont décliné l'offre, arguant du fait « *qu'aucun bénéfice immédiat ne s'en suivrait* ». Au total, 502 enfants, admis dans 26 hôpitaux de jour et institutions spécialisées de la région parisienne, ont ainsi été inclus dans le programme. La possibilité d'initier ou d'actualiser les explorations génétiques répondait largement à leurs attentes, beaucoup des questions concernant la possible origine organique des troubles étant demeurées sans réponse.

Seule une petite fraction des patients avait été vue en consultation par un neuropédiatre ou un généticien clinicien avant la visite sur site et, du fait des avancées récentes, moins de 5 % des dossiers médicaux étaient à jour. Dans 95 % des cas, les examens de laboratoire étaient absents, incomplets ou obsolètes, sans consultations hospitalières de suivi, et dans 30 % des cas, les dossiers médicaux étaient totalement vides. Un grand nombre de parents ont déclaré que leur enfant n'avait jamais été examiné déshabillé...

Le simple établissement d'un arbre généalogique a parfois suffi à reconnaître des formes récessives ou liées au sexe de TSA. Des informations, jamais divulguées auparavant et présentant pourtant un intérêt médical réel, ont également été révélées pour la première fois à l'occasion des consultations (antécédents familiaux, événements médicaux graves durant la grossesse, fécondation *in vitro*). Il est cependant difficile de dire si ces questions n'avaient effectivement jamais été posées, ou si les réponses des parents avaient été filtrées selon des attentes supposées du pédopsychiatre. En raison du manque de spécificité clinique des TSA d'origine organique, la consultation de génétique s'est rarement terminée par une conviction clinique. Pour cette raison, les examens de laboratoire ultérieurs ont été systématiques.

Pour près de 60 % des patients, le résultat de la recherche du syndrome de l'X fragile n'était pas disponible (312/502). Il s'est révélé positif dans 1,3 % des cas (4/312). L'ACPA (*CGH array*) a permis de détecter des variations du nombre de copies (CNV) pathogènes dans 8,8 % (34/388 ; *de novo* : 19, héritées : 4) (*Tableau I*). La plupart des patients diagnostiqués à ce stade présentaient un TSA atypique et/ou syndromique avec déficience intellectuelle modérée à sévère. Le bilan métabolique systématique n'a guère été contributif du fait que le dépistage néonatal de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie est généralisé à titre systématique par le test de Guthrie<sup>1</sup> à la naissance en France.

Pour permettre une interprétation génotypique correcte, seuls les patients ayant subi une IRM cérébrale et une tomодensitométrie ont été inclus dans le dépistage ultérieur par séquençage. L'IRM cérébrale a détecté des anomalies manifestes, mais non spécifiques, isolées ou combinées dans 42 % des cas [10] : il s'agissait d'hyper-intensités ponctuelles de la substance blanche, d'anomalies de la différenciation substance grise/blanche des cornes temporales et de dilatations des espaces de Virchow-Robin (*Tableau II*).

Du fait des restrictions budgétaires, 141 patients seulement ont pu bénéficier d'un séquençage par exome ou sur panel. Une mutation monogénique causale a été reconnue responsable du TSA dans 23,4 % des cas (33/141). La plupart des mutations sont survenues *de novo* (70 %), l'hérédité liée au chromosome X rendant compte de 15 % des cas et l'hétérozygotie composite de 15 % des cas. Au total, 27 gènes de maladies différentes, responsables de TSA syndromique avec déficience intellectuelle, ont été identifiés dans cette étude (*Tableau III*).

Les consultations sur site ont ainsi permis de reconnaître des maladies génétiques méconnues chez 71 enfants atteints de TSA. Selon les parents, nommer la maladie n'a pas été perçu comme une « *stigmatisation* », mais plutôt comme un « *soulagement* », une « *délivrance* » qui les a aidés à comprendre et à surmonter l'épreuve, à établir des liens avec d'autres familles confrontées à des situations similaires. Occasionnellement, des couples se sont plaints que le conseil génétique était arrivé trop tard, alors qu'ils avaient déjà un enfant (ou apparenté) atteint, ou avaient abandonné le projet d'avoir un autre enfant. Pour les pédopsychiatres des établissements visités, nommer la maladie, stratifier la cohorte au plan étiologique ont été considérés comme des éléments positifs, leur permettant notamment d'accéder aux publications pertinentes et aux essais cliniques. En l'absence de diagnostic d'organicité, des rendez-vous de suivi sur place ont été proposés aux familles et l'inclusion dans les programmes de recherche a été discutée (séquençage complet du génome et de l'exome).

### Discussion

Vingt années de pratique nous ont appris que les consultations de génétique sur site dans des institutions spécialisées pour jeunes autistes contribuent à améliorer le standard de soins et à combattre la perte de

de cinq maladies génétiques rares potentiellement graves, dont des maladies métaboliques, la phénylcétonurie et l'hypothyroïdie, ainsi que l'hyperplasie congénitale des surrénales, la drépanocytose, et la mucoviscidose.

<sup>1</sup> Le test de Guthrie, du nom de ce chercheur américain qui a mis au point la technique, permet le dépistage

Patient	Région	Coordonnées (GRCh37/hg19)	Del/Dup	Phénotype (MIM number)	Taille	Transmission	Sexe
1	1p21.3	(98134258x2,98186019_99530585x1,99612872x2)	Délétion	-	1.4 Mb	NA	M
2	1p36.33p36.32	(0852803_2723463)x1 dn	Délétion	Chromosome 1p36 syndrome de délétion (# 607872)	1.9 Mb	de novo	F
3	2p16.3	(50597116_50837494)x1	Délétion	Chromosome 2p16.3 syndrome de délétion (NRXN1) (# 614332)	240 kb	NA	M
4	2p16.3	(508925906x2,50937444_51446873x1,51510902x2) pat	Délétion	Chromosome 2p16.3 syndrome de délétion (NRXN1) (# 614332)	250 kb	hérité de la mère	M
5	4q31.1	(139993209x2,140046328_140323064x1,14037951x2)dn	Délétion	-	276 kb	de novo	F
6	5q13.3q14.1	(76116577_78831700)x1 dn	Délétion	-	2.7 Mb	de novo	M
7	6q22.1q22.31	(117955439x2,117998538_123380719x1,123359625x2)dn	Délétion	-	5.4 Mb	de novo	F
8	7q31.1	(113824704_114008914)x1	Délétion	Speech-language disorder-1 (FOXP2) (# 602081)	184 kb	NA	M
9	8q12.3	(63847208_65755563)x1 dn	Délétion	-	1.9 Mb	de novo	M
10	10q11.22q11.23	(48533668x2,49390457_52415071x1,52566354x2)dn	Délétion	-	3 Mb	de novo	M
11	16p11.2	(28543104_29133735)x1 pat	Délétion	Chromosome 16p11.2 syndrome de délétion (SH2B1 gène) (# 613444)	592 kb	hérité du père	M
12	16p13.3	(3776852x2,3831263_3831322x1,3855608x2)	Délétion intragénique dans CREBBP	Rubinstein-Taybi deletion syndrome (# 610543)	-	NA	F
13	17q21.31	(43717703_44210822)x1	Délétion	Koolen-De Vries syndrome (# 610443)	500 kb	de novo	F
14	18q21.33q23	(60610554_77945325)x1	Délétion	Chromosome 18q syndrome de délétion (# 601808)	17.3 Mb	NA	M
15	19q12q13.3	Caryotype et FISH (sonde YAC 954B2 [Human Polymorphism study Center], localisation 19q12 ; locus AFM150xa9)	Délétion	-	-	de novo	M
16	20q11.23q12	(37467951_39961785)x1	Délétion	-	2.5 Mb	NA	F
17	22q11.2	Caryotype et FISH (sonde RP11-316L10 et RP11-1107K6, localisation 22q11.2, locus TBX1)	Délétion	Velocardiofacial syndrome (# 192430)	-	NA	M
18	22q13.3	Caryotype et FISH (sonde cosmide c106G1220P, localisation 22q13.3, locus SHANK3)	Délétion	Phelan-McDermid syndrome (# 606232)	-	de novo	F

19	22q13.33	(51121514x2,51122452_51178264x1,51181762x2)dn	Délétion	Phelan-McDermid syndrome (# 606232)	55.8-60.2 kb	de novo	M
20	Xp11.4	(41510822_41912496)x1 dn	Délétion	Mental retardation et microcephaly with pontine et cerebellar hypoplasia (CASK gene) (# 300749)	405 kb	de novo	F
21	1q21.1q21.2	(145747269x2,146324068_149079826x3,14915499x2)dn	Duplication	Chromosome 1q21.1 syndrome de duplication (# 612475)	2.7 Mb	de novo	M
22	1q31	Caryotype et FISH (sonde RP11-440G22 et RP11-142L4, localisation 1q31.2)	Duplication	-	-	NA	F
23	1q32.2	(207780569_208295581)x3	Duplication	-	515 kb	NA	M
24	4p15.3p16.3 4q34.1q35.2	chromosome 4 recombinant inversion péracentrique	Duplication Délétion	-	14 Mb 15 Mb	de novo de novo	M
25	5p15.33p14.3	(658561_19955760x3, 20049711x2)dn	Duplication	-	19.3 Mb	de novo	F
26	8p12p11.21	(31396993x2,31488003_43056153x3,43110494x2)dn	Duplication	-	11.6 Mb	de novo	M
27	8q24.13q23	Caryotype et FISH (sonde RP11-762A3, localisation 8q23.3, locus TRPS1 et sonde RP11-89P19, localisation 8q24.1, locus EXT1)	Duplication	-	-	de novo	M
28	14q31.3qter	(88212824_107258824)x3[0.2]dn	Duplication	Mosaïque chromosome 14q duplication	19 Mb	de novo	M
29	15q11q13	Caryotype et FISH (sonde cos368 H, localisation 15q11.2)	Duplication	Chromosome 15q11q13 duplication syndrome (# 608636)	-	de novo	M
30	16p13.12p12.3	(14780195x2,15048751_16276115x3,16899616x2)mat	Duplication	-	1.2 Mb	Hérité de la mère	M
31	18p11.32p11.31	(198111_3512486)x3	Duplication	-	3.3 Mb	de novo	M
32	22q11.23	(23668074x2,23739437_24988455x3,25119044x2)mat	Duplication	-	1.2 Mb	Hérité de la mère	M
33	22q13.33	(51112766_51137924)X3	Duplication partielle de SHANK3	-	Exons 1 to 12	NA (père décédé)	F
34	Xp11	Caryotype 45,X[16]/46,X,idi(X)(p11)[9]	Mosaïcisme du chromosome X isodiscentrique	-	-	NA	F

**Tableau 1. Anomalies cytogénétiques observées chez des patients présentant un TSA dans les hôpitaux de jour de la région Île-de-France.** M : homme, F : femme, NA : non disponible, FISH : Hybridation in situ fluorescent, Del/dup : délétion/duplication.

Hyperintensité sous-corticale des pôles temporaux bilatéraux sur les images pondérées en T2	25 %
Hyperintensité de la substance blanche sur le T2 (hémisphères, périventriculaire, insula, pallidum, cervelet)	18 %
Anomalie cérébelleuse (atrophie, hypoplasie, anomalie de signal)	17 %
Corps calleux court, anormal ou épais	13 %
Dilatation des espaces de Virchow-Robin	8 %
Anomalie de gyration (hétérorotopie, polymicrogyrie, pachygyrie)	8 %
Kystes, tumeurs (tératomes, gangliomes, germinomes)	10 %
Anomalies hypophysaires	5 %

**Tableau II. Anomalies IRM observées chez 146 patients présentant un TSA dans les hôpitaux de jour de la région Île-de-France.**

chance diagnostique dans les TSA. Depuis 20 ans, une équipe mobile de génétique clinique se déplace dans 26 institutions spécialisées où 502 consultations ont été dispensées dans l'environnement familial des jeunes, réduisant ainsi l'angoisse de l'attente dans un lieu inhabituel. L'unité mobile de génétique médicale fonctionnant sous l'égide de l'hôpital Necker-Enfants Malades, les plates-formes des laboratoires hospitaliers et de l'Institut Imagine ont été accessibles, notamment pour la cytogénétique moléculaire, le séquençage à haut débit et l'IRM cérébrale. Grâce à cette organisation, un nombre considérable de consultations manquées ont pu être rattrapées, les enfants et leurs proches bénéficiant ainsi d'une consultation de génétique. Ce mode d'intervention nouveau a permis d'identifier une affection génétique préalablement méconnue chez 71 enfants atteints de TSA. Près de 10 % des diagnostics concernaient des CNV pathogènes. Près d'un quart des patients testés en NGS (23,4 %) étaient porteurs de mutations dans 24 gènes différents, déjà connus pour être responsables de TSA [5,6]. Tous les patients diagnostiqués présentaient un TSA atypique et/ou syndromique avec une déficience intellectuelle modérée à sévère. Si on se souvient que les variants de signification inconnue ont été écartés et que les gènes rapportés dans une famille seulement n'ont pas été testés, ces résultats représentent certainement une estimation basse de la réalité. En revanche, aucun diagnostic génétique n'a été établi dans les cas d'autisme de haut niveau. Nous suggérons donc de proposer systématiquement une ACPA et un re-séquençage des gènes connus chez les enfants atteints de TSA syndromiques et/ou atypiques présentant une déficience intellectuelle associée. Bien que plus de 800 gènes responsables de TSA aient été rapportés [7], notre étude montre que les mutations de certains d'entre eux ont une incidence plus élevée dans les TSA syndromiques. En raison de l'accès limité aux plates-formes génomiques et de leur coût, une stratégie séquentielle consistant à tester en priorité un nombre réduit de gènes chez un nombre important d'enfants atteints de TSA syndromique pourrait être considérée.

Avant les consultations sur site, seule une faible fraction des patients avait été vue par un neuropédiatre ou un généticien. Si tant d'enfants ne sont pas explorés, c'est sans doute la conséquence du manque d'ex-

perts, de l'insuffisance ou de l'inadaptation des consultations spécialisées et de la congestion des plateformes hospitalières, sous-dotées en biologistes qualifiés. De plus, si les parents acceptent d'être adressés à un neurologue pour leur enfant, la perception d'une consultation de génétique soulève davantage d'appréhensions. La possibilité de lancer des explorations génétiques est, par contre, bien mieux accueillie ultérieurement quand le diagnostic de TSA ne fait plus de doute, mais que de nombreuses questions concernant son mécanisme se posent aux parents. L'éponyme de TSA semble recouvrir un large éventail de situations, dont une fraction importante d'anomalies neuro-développementales. Eu égard aux difficultés rencontrées pour accéder à un établissement spécialisé, le fait d'avoir constaté des « caractéristiques autistiques » chez des enfants handicapés peut les avoir orientés vers ces institutions de qualité, indépendamment du diagnostic. Notre étude montre que les enfants admis dans ces institutions spécialisées, en région parisienne, ont un accès limité aux progrès de la génétique et que les consultations avancées sur site contribuent à remédier à cette situation pour les patients et les apparentés.

Bien que la découverte d'une affection génétique n'ait pas un impact immédiat sur la prise en charge, cette information est perçue par les parents comme un « soulagement », qui les a aidés à surmonter les difficultés et à dépasser le sentiment de culpabilité d'avoir donné naissance à un enfant atteint de TSA. Les associations de parents confrontés à des situations similaires jouent un rôle important, d'autant que la constitution de cohortes relativement homogènes est un pré-requis pour les études relatives à l'histoire naturelle des sous-types de TSA.

Les consultations sur site permettent en outre de formuler des préconisations personnalisées [11, 12]. Des

Patient	Méthode	Gène	Séquence de référence	ADNc et protéine	Zygosité	Transmission	Sexe	classification ACMG	Preuve	Phénotype (MIM number)
35	ASD/ID panel	ADNP	NM_015339	c.2499del, p.Val1834Serfs*80	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Helsmoortel-van der Aa syndrome (615873)
36	ASD/ID panel	ADNP	NM_015339	c.517C>T, p.Arg173*	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Helsmoortel-van der Aa syndrome (615873)
37	ASD/ID panel	ANKRD11	NM_013275	c.3542_3543ins23, p.Arg1182Alafs*144	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	KBG syndrome (148050)
38	ASD/ID panel	ARID1B	NM_020732.3	c.4110G>A, p.His1339Ilefs*77 <sup>(b)</sup>	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PS1, PM2	Coffin-Siris syndrome 1 (135900)
39	WES	ATRX	NM_000489.3	c.6740A>C, p.His2247Pro	hémizyote	RLX	M	Likely pathogenic (II)	PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Mental retardation-hypotonic facies syndrome, X-linked (309580)
40	WES	CACNA1E	NM_000721.3	c.4688A>G, p.Lys1563Arg	hétérozygote	de novo	M	Likely pathogenic (II)	PS2, PM2, PP2, PP3	Epileptic encephalopathy, early infantile, 69 (618285)
41	WES	CHD2	NM_001271.3	c.2352+1G>A, p.Lys730Asnfs*4 Skip of exon 18	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Epileptic encephalopathy, childhood-onset (615369)
42	WES	COG4	NM_015386.2	c.15G>A, p.Met5Ile	homozygote	RA	M	Likely pathogenic (V)	PM2, PM3, PP2, PP3, PP4	Congenital disorder of glycosylation, type Iij (613489)
43	WES	FOXP1	NM_032682.5	c.1541G>A, p.Arg514His	hétérozygote	de novo	F	Likely pathogenic (II)	PS2, PM2, PP2, PP3	Mental retardation with language impairment and with or without autistic features (613670)
44	ASD/ID panel	FOXP1	NM_032682.5	c.1541G>A, p.Arg514His	hétérozygote	de novo	F	Likely pathogenic (II)	PS2, PM2, PP2, PP3	Mental retardation with language impairment and with or without autistic features (613670)
45	WES	GNAO1	NM_020988.2	c.736G>A, p.Glu246Lys	hétérozygote	de novo	F	Pathogenic (II)	PS2, PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Epileptic encephalopathy, early infantile 17 (615473)
46 <sup>c</sup>	ASD/ID panel	GRIA3	NM_000828	c.504del, p.Glu168Aspfs*21	hémizyote	RLX	M	Pathogenic (Ib)	PVS1, PM2, PP1-M	Mental retardation, X-linked 94 (300699)
47 <sup>c</sup>	ASD/ID panel	GRIA3	NM_000828	c.504del, p.Glu168Aspfs*21	hémizyote	RLX	M	Pathogenic (Ib)	PVS1, PM2, PP1-M	Mental retardation, X-linked 94 (300699)
48	ASD/ID panel	GRIA3	NM_000828	c.1990C>G, p.Pro664Ala	hémizyote	RLX	M	Likely pathogenic (II)	PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Mental retardation, X-linked 94 (300699)
49	ASD/ID panel	GRIN2B	NM_000834.4	c.2087G>A, p.Arg696His	hétérozygote	de novo	F	Pathogenic (II)	PS2, PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Mental retardation, autosomal dominant 6 (613970)
50	ASD/ID panel	GRIN2B	NM_000834.4	c.2084T>C, p.Ile695Thr	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (II)	PS2, PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Mental retardation, autosomal dominant 6 (613970)



Patient	Méthode	Gène	Séquence de référence	ADNc et protéine	Zygosité	Trans-mission	Sexe	Classification ACMG	Preuve	Phénotype (MIM number)
51	ASD/ID panel	HUWE1	NM_031407.6	c.1736A>C, p.Asn579Thr	hémizygote	RLX	M	Likely pathogenic (II)	PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Mental retardation, X-linked syndromic (300706)
52	Epilepsy panel	IQSEC2	NM_001111125.2	c.2272C>T, p.Arg758*	hétérozygote	de novo	F	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Mental retardation, X-linked (309530)
53	WES	KCNB1	NM_004975.2	c.128A>G, p.Glu43Gly	hétérozygote	de novo	M	Likely pathogenic (II)	PS2, PM2, PP3, PP2	Epileptic encephalopathy, early infantile 26 (616056)
54	ASD/ID panel	KDM6A	NM_021140.3	c.2944G>T, p.Gly982*	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Kabuki syndrome 2 (300867)
55	WES	LINS1	NM_001040616.2	c.1921del, p.Glu641Serfs*4	homozygote	RA	M	Likely pathogenic (V)	PM2, PM3, PP2, PP3, PP4	Mental retardation, autosomal recessive 27 (614340)
56	ASD/ID panel	MED13L	NM_015335.4	c.1708_1709del, p.Ser570Phefs*27	hétérozygote	de novo	F	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Mental retardation et distinctive facial features with or without cardiac defects (616789)
57	ASD/ID panel	MYT1L	NM_015025.3	c.1579G>C, p.Gly527Arg	hétérozygote	de novo	F	Pathogenic (II)	PS2, PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Mental retardation, autosomal dominant 39 (616521)
58	ASD/ID panel	NAA10	NM_003491.3	c.236G>A, p.Arg79His	hétérozygote	de novo	M	Likely pathogenic (II)	PS2, PM2, PP2, PP3	Ogden syndrome (300855)
59	WES	PHF6	NM_032458.2	c.385C>T, p.Arg129*	hétérozygote	de novo	F	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome (301900)
60	WES, Epilepsy panel	RORB	NM_006914.3	c.640C>T, p.Arg214*	hétérozygote	de novo	F	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy-15 (618357)
61	ASD/ID panel	SHANK3	NM_033517.1	c.5021G>A, p.Gly1674Asp	hétérozygote	DA	M	Likely pathogenic (II)	PP1-S, PM2, PP2, PP3, PP4	Phelan-McDermid syndrome (606232)
62	ASD/ID panel	SHANK3	NM_033517.1	c.3679dup, p.(Ala1227Glyfs*69)	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Phelan-McDermid syndrome (606232)
63	ASD/ID panel	SLC6A1	NM_003042	c.752T>C, p.Leu251Pro	hétérozygote	de novo	F	Likely pathogenic (II)	PS2, PM2, PP3, PP2	Myoclonic-atonic epilepsy (616421)
64	Epilepsy panel	STXBP1	NM_003165.3	c.87*1G>T, p.?	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (Ia)	PVS1, PS2, PM2	Epileptic encephalopathy, early infantile, 4 (612164)
65	ASD/ID panel	SZT2	NM_015284.3	c.1261+1G>A, p.? c.6113A>G, p.Tyr2038Cys	hétérozygote composite	RA	F	Likely pathogenic (V)	PVS1, PM2, PM3, PP2, PP3, PP4	Epileptic encephalopathy, early infantile 18 (615476)
66	ASD/ID panel	TLK2	NM_006852.3	c.1015C>T, p.Arg339Trp	hétérozygote	de novo	M	Pathogenic (II)	PS2, PS1, PM2, PP2, PP3, PP4	Mental retardation, autosomal dominant 57 (618050)
67	WES	TUSC3	NM_006765.3	c.787_788insC, p.Asn263Thrfs*	homozygote	RA	M	Pathogenic (Ib)	PVS1, PM2, PM3, PP2	Mental retardation, autosomal recessive 7 (611093)

**Tableau III. Mutations identifiées chez des patients présentant un TSA dans les hôpitaux de jour de la région Île-de-France.** ASD/ID : panel TSA/déficience intellectuelle, WES : exome, RA : récessif autosomique, RLX : récessif lié au sexe, DA : dominant autosomique. ACMG : classification de l'American College of Medical Genetics.





évaluations neuropsychologiques ont pu être proposées aux patients diagnostiqués afin de mieux caractériser ces formes génétiques de TSA, de développer de nouvelles stratégies de remédiation cognitive et de proposer des prises en charge cognitivo-comportementales personnalisées. Les consultations sur site ont également eu un impact immédiat sur le conseil génétique, en particulier lorsque des mutations *de novo* et des CNV ont été identifiés car ils excluent *a priori* le risque de récurrence pour les parents et les apparentés. Certains couples se sont plaints que ce conseil arrivait trop tard alors qu'ils avaient déjà un deuxième enfant atteint (ou un apparenté) ou avaient abandonné le projet d'avoir un autre enfant. Omettre ou différer les consultations de génétique médicale et ne pas mettre en garde contre un éventuel risque génétique peut avoir de graves conséquences sur les formes héréditaires de TSA. La sous-utilisation des services génétiques par les familles concernées n'est pas spécifique à la France et représente un défi majeur [13]. Une étude réalisée en Espagne a exploré l'accès aux services génétiques et la perception du risque génétique chez les parents d'enfants autistes [14]. Elle a révélé une sous-utilisation frappante des services, avec seulement 30 % des familles ayant consulté et 13 % des patients ayant fait le test génétique recommandé. De même, une récente étude taïwanaise a révélé que 2/3 des parents d'enfants atteints de TSA n'avaient jamais entendu parler de tests génétiques pour les TSA, bien que la majorité d'entre eux (71,4 %) exprime un intérêt pour ces tests [15].

## En conclusion

Notre étude montre que les enfants atteints de TSA admis dans les établissements spécialisés de la région parisienne ont un accès limité au progrès médical et aux explorations qui pourraient leur être proposées. Nous suggérons de considérer les consultations avancées sur site comme une solution permettant d'améliorer la qualité des soins et la diffusion du progrès médical pour les personnes concernées et leurs apparentés. ♦

## SUMMARY

### Twenty years of on-site clinical genetics consultations for people with ASD

Despite advances in neurogenetics of autism spectrum disorders (ASD), many patients fail to be systematically investigated, owing to pre-conceived ideas, limited access to genetics facilities and inadequacy of consultations to children with behavioural problems. To improve access to services, we reversed the paradigm and delivered on-site genetics consultations to ASD children of Greater Paris day care hospitals and specialized institutions. Since 1998, an ambulatory medical genetics team has been in operation, offering on-site consultations and services to patients and relatives in their usual environment. Because the mobile medical genetics unit operates under the umbrella of a university hospital, service laboratories were shared, including molecular cytogenetics and next generation sequencing (NGS). For the past 20 years, 502 patients from 26 institutions benefited from on-site consultations and genetics services in their usual environment. Less than 1 % of parents declined the offer. Previously undiagnosed genetics conditions were recognized in 71 ASD children, including pathogenic CNV variants (34/388 : 8.8 ;

*de novo* : 19, inherited : 4), Fragile X (4/312 : 1.3 %) and deleterious variants in disease causing genes (33/141 ; 23.4 % : *de novo* : 23 ; inherited : 10, including 5 X-linked and 5 compound heterozygote mutations). Brain MRI were possible in 347 patients and 42 % were considered abnormal (146/347). All diagnosed patients presented atypical/syndromic ASD with moderate to severe intellectual disability. Thanks to such flexible organisation, a considerable number of missed consultations were tracked and families first benefited from medical genetics services. Owing to constraints imposed by behavioural problems in ASD, we suggest considering on-site genetics services to implement standard of care and counteract the loss of chance to patients and relatives. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Charman T. The new genetics of autism : a translational opportunity? *Lancet Psychiatry* 2015 ; 10 : 856-7.
2. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014 ; 383 : 896-910.
3. DSM-V. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington DC : American Psychiatric Association, 2013.
4. Leroy C, Jacquemont ML, Doray B. Xq25 duplication : the crucial role of the STAG2 gene in this novel human cohesinopathy. *Clin Genet* 2016 ; 89 : 68-73.
5. Redin C, Gerard B, Lauer J. Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2014 ; 51 : 724-36.
6. Yin J, Schaaf CP. Autism genetics - an overview. *Prenat Diagn* 2017 ; 37 : 14-30.
7. Morgan A, Gandin I, Belcaro C. Target sequencing approach intended to discover new mutations in non-syndromic intellectual disability. *Mutat Res* 2015 ; 781 : 32-6.
8. Grozeva D, Carss K, Spasic-Boskovic O. Targeted next-generation sequencing analysis of 1,000 individuals with intellectual disability. *Hum Mutat* 2015 ; 36 : 1197-204.
9. Martínez F, Caro-Llopis A, Roselló M. High diagnostic yield of syndromic intellectual disability by targeted next-generation sequencing. *J Med Genet* 2017 ; 54 : 87-92.
10. Boddaert N, Zilbovicius M, Philippe A. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorders. *PLoS One* 2009 ; 4 : e4415.
11. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL. Autism genetics : opportunities and challenges for clinical translation. *Nat Rev Genet* 2017 ; 18 : 362-76.
12. Poisson A, Nicolas A, Cochat P. Behavioral disturbance and treatment strategies in Smith-Magenis syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015 ; 10 : 111.
13. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* 2018 ; 392 : 508-20.
14. Codina-Solà M, Pérez-Jurado LA, Cusco I, Serra-Juhé C. Provision of genetic services for autism and its impact on Spanish families. *J Autism Dev Disord* 2017 ; 47 : 2947-56.
15. Chen LS, Min J, Zhao S, et al. Information needs in genetic testing : A needs assessment survey among Taiwanese parents of children with autism spectrum disorders. *Autism* 2018 ; Aug 3 : 1362361318778903. doi : 10.1177/1362361318778903.
16. Munnich A, Demily C, Frugère L, et al. Impact of on-site clinical genetics consultations on diagnostic rate in children and young adults with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 2019 ; 10 : 33. <https://molecularautism.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13229-019-0284-2>

## TIRÉS À PART

A. Munnich