



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Etude de cas d'autisme à Constantine

Présenté et soutenu par : *LACHEBI Ahlem*

Le : 03/07/2017

MATIB Meriem

Jury d'évaluation :

Président du jury : *SATTA Dalila* (Professeur–UFM Constantine 1).

Rapporteur : *GHAZOUALI – FERTOUL Razika* (MCB-UFM Constantine 1).

Examineurs : *REZGOUNE Mohamed Larbi* (MCB-UFM Constantine 1).

Année universitaire
2016 - 2017

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout
puissant et miséricordieux, de nous avoir donné la force et
la patience pour mener à bien ce modeste travail.*

Remerciement

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Madame **G HARZOULI - FERTOUL .R**, Maître de conférences B à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour son aide, ses encouragements, sa disponibilité, ses précieux conseils, ses remarques avisées et ses critiques constructives qui nous ont motivées pendant toute la période de la réalisation de ce travail.

Nos remerciements s'étendent également aux membres du jury, Professeur **SATTA. D**, responsable de la filière de génétique, et Monsieur **Rezgoune.ML**, Maître de conférences B à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Nous adressons également nos sincères remerciements aux centres psychopédagogiques **DAKSI 1** et **2**, et aux associations **Wafa** de **BAB-ELKANTARA** et **AL-HAYAT AMAL** d'**EL-KHROUB**, qui nous ont permis de réaliser notre travail dans les meilleures conditions possibles.

Nous remercions aussi, tous les professeurs qui nous ont enseigné d'avoir partagé avec nous leur passion pour l'enseignement et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

A la mémoire de notre camarade ***LEBRIMA***
MERIEM « allah yarehameha »

Dédicace

Je dédie cet humble travail à :

Mes chers parents, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement, et leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

*À mes chères sœurs, **RANDA** et **CYRINE** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, je leur souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite. Sans oublier mes grands parents maternel "Mama **ZHOR** et Papa **BACHIR**"*

*À la mémoire de mon oncle "**MAHREZ**" et une autre personne qui m'est très chère "tonton **SAMIR**" que le destin a arraché à la vie trop tôt.*

À tous les membres de ma famille petits et grands.

*À mes amies : **WISSEM, MAROUA, HANEN, SOUMIA, LAMIA, OUAFA, HADJER** et **KHADIDJA**.*

*À mon binôme **MERIEM** qui a su me soutenir et chez qui j'ai trouvé l'entente dont j'avais besoin.*

À toute la promotion "Master 2 génétique" et à tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

AHLEM



Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie que je dédie ce modeste travail.

*À la mémoire de mon père **Abdelhak** « allah yarehmou » :*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. J'espère qu'il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

*À ma mère **Rahima** :*

La aucune dédicace ; ni aucun travail ; ne saurait exprimer la reconnaissance ; le respect et l'amour que je te porte. Ta bonté ; ta générosité ta patience sont sans limite. Tu as su être pour moi la mère ; la sœur et l'amie. Sans tes prières ; tes précieux conseils ; ton dévouement sans bornes ; je n'en serais pas là aujourd'hui. Que dieu le tout puissant te préserve et t'accorde santé, te prête une longue vie et bonheur.

Je dédie également ce travail à :

*À ma chère petite sœur : **Chaima**.*

*À mes chères frères : **Brahim** et **Chouaib***

*À ma sœur **Amira**, à mon beau-frère **Mohamed** et à mon neveu **Djad Abdelhak**,*

*À toutes ma famille : la famille « **Matib** » et la famille « **Mosli** »*

*À mes copines : **Soumia**, **Lamia**, **Ines** et **Meriem**.*

*À mon binôme **Ahlem** qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail et à ses parents également pour leur aide et leur soutien constant.*

À mes collègues de promotion (MASTER II GENETIQUE MOLECULAIRE 2016/2017).

À toutes mes chères voisines.

À tous ceux qui souffrent de cette maladie.

À tous ceux que je porte dans mon cœur et que j'ai eu l'honneur de connaître.

Merci à vous tous.

MERJEM

Résumé

L'autisme est un handicap mal connu, mais qui est en perpétuel augmentation. Les études réalisées en Algérie sur la fréquence de l'autisme demeurent insuffisantes et ne permettent pas une évaluation exacte du nombre d'autistes. Notre étude, réalisée sur 55 patients (38 garçons et 17 filles) dans la région de Constantine, a pour objectif de démontrer l'impact de certains facteurs sur ce handicap.

Les résultats de notre enquête indiquent une prédominance masculine, avec un sex-ratio de 2:1 et une déficience intellectuelle chez environ 50% des patients, la majorité étant des garçon (21 garçons). 51% d'enfants atteints sont des enfants aînés. En outre, l'âge parental avancé (supérieur à 35 ans pour la majorité des parents), serait associé à une augmentation du risque d'autisme. Dans notre population étudiée, une importante association entre l'autisme et d'autres maladies est mise en évidence ; notamment : les pathologies ORL, l'X fragile et les allergies. Ce handicap peut également entraîner certaines conséquences comme le fait de renoncer à avoir d'autres enfants et d'arriver parfois à des séparations entre les couples allant jusqu'au divorce.

En conclusion, cette étude nous a permis de démontrer l'effet de certains facteurs dans la survenue de l'autisme. Cependant les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés sur l'ensemble de la population et des études supplémentaires, sur un échantillon plus large et incluant d'autres paramètres sont nécessaires.

Mots clefs : Autisme, Déficience intellectuelle, Troubles du Spectre Autistique.

Summary

Autism is a poorly understood disability, but it is in perpetual increase. Studies conducted in Algeria on the incidence of autism remain insufficient and do not allow an accurate assessment of the number of autistic children. Our study, carried out on 55 patients (38 boys and 17 girls) in Constantine's region, aims to demonstrate the impact of certain factors on autism.

The results of our survey show a male predominance, with a sex ratio of 2: 1 and intellectual disability in about 50% of the patients, the majority being boys (21 boys). 51% of children are elderly children. In addition, advanced parenting (greater than 35 years for the majority of parents), would be associated with an increased risk of autism. In our study, an important association between autism and other diseases is highlighted; including: ENT pathologies, fragile X and allergies. This disability may also have consequences such as giving up having other children and sometimes leading to separation between couples up to divorce.

In conclusion, this study allowed us to demonstrate the role of certain factors in the occurrence of autism. However, the results obtained can't be generalized to the whole population and further studies, on a larger sample and including other parameters are necessary.

Keywords: Autism, Intellectual Disability, Autism Spectrum Disorders.

ملخص

التوحد هو إعاقة غير معروفة جيدا لكنها في تزايد مستمر. في حين لا تزال تفتقر الجزائر لدراسات عن حالات التوحد. لا يمكن تقييم عدد الأشخاص المصابين بالتوحد بدقة. دراستنا أجريت على 55 مريض (38 ذكور و 17 اناث) من منطقة قسنطينة، وتهدف إلى توضيح تأثير بعض العوامل على التوحد.

تشير النتائج إلى غلبة الذكور حيث بلغت نسبة الجنس (sex-ratio) 1:2 وإلى وجود إعاقة ذهنية في حوالي 50% من المرضى بحيث معظمهم ذكورا (21 صبيا). 51% من الأطفال هم أطفال بكر. إضافة إلى ذلك، سن الوالدين المتقدم (أكثر من 35 عاما بالنسبة لغالبية الآباء والأمهات) من شأنه أن يترافق مع زيادة مخاطر الإصابة بالتوحد. تم تسليط الضوء في دراستنا على وجود ارتباط مهم بين التوحد وأمراض أخرى مثل أمراض الأنف والأذن والحنجرة، X الهشة والحساسية. هذه الإعاقة يمكن أيضا أن تسبب بعض العواقب مثل التخلي عن إنجاب المزيد من الأطفال أو الوصول في ظل بعض الظروف إلى انفصال الوالدين.

في الختام مكنت هذه الدراسة من إظهار دور بعض العوامل في حدوث مرض التوحد. لكن لا يمكن تعميم النتائج على جميع السكان ويتطلب إجراء دراسات إضافية على عينة أكبر وبما فيه من معايير أخرى.

الكلمات المفتاحية: التوحد، الإعاقة الذهنية، اضطرابات طيف التوحد.

Table des matières

Remerciement et dédicaces	
Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur les TSA	
I.1 Historique	3
I.2 Evolution d'une classification	4
Chapitre II : Epidémiologie des TSA	
II.1 Prévalence	7
II.2 Le sex-ratio	8
Chapitre III : Etiologie des TSA	
III.1 Contribution des facteurs génétiques à l'étiologie des TSA	10
III.1.1 Emergence d'une étiologie génétique	10
III.1.2 Maladies et anomalies chromosomiques associées aux TSA	11
III.1.2.1 Les anomalies chromosomiques	11
III.1.2.2 Les syndromes génétiques	12
III.1.2.3 Syndromes métaboliques associées aux TSA	16
III.1.2.4 Maladies mitochondriales	16
III.1.3 Contribution des variants rares dans les TSA	17
III.1.3.1 Variations du nombre de copies	17
III.1.3.2 Variants de simple nucléotide (SNV) et les insertions/délétions (indels)	20
III.1.4 Approche des gènes candidats associés aux TSA	22
III.2 Facteurs non génétique dans les TSA	26
III.2.1 L'épigénétique.....	26

III.2.2 Les facteurs environnementaux impliqués dans les TSA	27
III.2.2.1 L'exposition à des agents environnementaux	27
III.2.2.2 Les infections et les inflammations dans les TSA	29
III.2.2.3 Exposition aux médicaments et aux produits chimiques pendant la grossesse	29
III.2.3 Autres facteurs de risque.....	30

Chapitre IV : Approche clinique des TSA

IV.1 Outils de diagnostic	31
IV.1.1 Diagnostic clinique.....	31
IV.1.2 Diagnostic génétique	32
IV.2 Signes cliniques	32
IV.3 Pathologies associées.....	33
IV.3.1 La déficience intellectuelle	34
IV.3.2 L'épilepsie	34
IV.3.3 Les déficiences sensorielles.....	35
IV.3.4 Troubles du sommeil	35
IV.3.5 Troubles alimentaires et digestifs.....	35
IV.4 Traitement pharmacologique	35
IV.5 Prise en charge	36

Partie pratique

I. Patients et méthodes

I.1 Cadre d'étude	38
I.2 Population étudiée	38
I.3 Analyse de données	38

II. Résultats et discussion

II.1 Répartition selon l'âge	39
II.2 Répartition selon le sexe.....	39
II.3 Présence ou absence de déficience intellectuelle.....	40

II.4 Nombre de garçons et de filles présentant un autisme associé à une DI.....	41
II.5 Rang dans la fratrie	41
II.6 Antécédents médicaux personnels	42
II.7 L'âge des parents à la naissance de l'enfant.....	43
II.8 Les premières inquiétudes des parents.....	44
II.9 Le niveau socioculturel des parents	45
II.10 Les premières inquiétudes des parents en fonction de leur niveau socioculturel	46
II.11 La périnatalité	47
II.12 Les antécédents médicaux familiaux	48
II.13 Le mode de vie.....	48
II.14 Le diagnostic.....	49
II.15 Prise en charge et évolution.....	50
Conclusion et perspectives	51
Références bibliographiques	52
Annexes	

Liste des abbreviations

ABA: Applied Behavior Analysis

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique

ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS-G: Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic

APA: American Psychiatric Association

ARNm: Acide Ribonucléique messenger

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CFTMEA : Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent

CGH-array: array comparative genomic hybridization

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNPs : Polymorphisme du Nombre de Copies

CNVs : Variation du Nombre de Copies

CpG : Cytosine-phosphate–Guanine

CRP : Protéine C Réactive

CRTR : Transporteur membranaire de la Créatine

DI: Déficience Intellectuelle

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EEG : Electroencéphalogramme

ERO : Espèces Réactives de l'oxygène

FMRP : Fragile X Mental Retardation Protein

FXS : Syndrome de l'X Fragile

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

GAMT : Guanidinoacétate méthyltransférase

GATM: Glycine amidinotransférase

GTP: Guanosine triphosphate

Indels : Insertions/délétions

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine

Kb: kilobase

LCR: Low Copy Repeats

LCVs : larges variant de nombre de copies

LINE : Long Interspersed Element

mGluR1: Récepteur métabotrope au Glutamate1

mGluR5: Récepteur métabotrope au Glutamate5

MIM : Mendelian Inheritance in Man

mTOR : Mammalian Target Of Rapamycine

NAHR : Recombinaison Homologue Non-Allélique (*non allelic homologous recombination*)

NCBI : National Center for Biotechnology Information

NF1 : Neurofibromatose de type 1

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAH : Phénylalanine-4-Hydroxylase

PCU : Phénylcétonurie

PECS : Picture Exchange Communication System

QI : Quotient Intellectuel

Rheb: Ras homolog enriched in brain

RRR : Risque Relatif de Récurrence

SA : Syndrome d'Angelman

SLO : Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

SNP: Single Nucleotide Polymorphism

SNV: Single Nucleotide Variants

SPW : Syndrome de Prader-Willi

SR : Syndrome de Rett

STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville

STC: Sclérose Tubéreuse Complexe

TEACCH: Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped Children

TED : Troubles Envahissant du Développement

TSA : Troubles du Spectre Autistique

UPD: Disomie Uniparentale Paternelle

Liste des figures

Figure 1 : Idiogramme des anomalies chromosomiques les plus fréquentes associées aux TSA	12
Figure 2 : Exemple de recombinaison homologue non allélique NAHR	18
Figure 3 : Répartition des malades selon les tranches d'âge	39
Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe	39
Figure 5 : Répartitions des patients en fonction de la déficience intellectuelle	40
Figure 6 : Corrélation entre le sexe et l'autisme associé à une DI	41
Figure 7 : Répartitions des patients selon le rang dans la fratrie	41
Figure 8 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels	42
Figure 9 : Répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants	43
Figure 10 : Les premières inquiétudes des parents en fonction de l'âge de leur enfant	44
Figure 11 : Niveau socioculturel des parents	45
Figure 12 : Corrélation entre le niveau socioculturel des parents et leurs premières inquiétudes	46
Figure 13 : Autisme et problèmes pendant et après la grossesse	47
Figure 14 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux familiaux	48
Figure 15 : Répartition des patients en fonction de leur mode de vie	48
Figure 16 : Répartition des patients en fonction du diagnostic reçu	49
Figure 17 : Répartition des patients selon l'amélioration de plusieurs domaines dans de la maladie	50

Liste des tableaux

Tableau 1 : Évolution des intitulés diagnostiques des TSA en fonction des classifications	6
Tableau 2 : Les CNV'S majeurs ayant une forte association avec les TSA	20



Introduction

L'autisme et les troubles qui lui sont apparentés étaient définis comme des «Troubles Envahissant du Développement» (TED) dans le DSM-IV. Cette définition a été remplacée dans le DSM-5 par le terme «Troubles du Spectre Autistique» (TSA). Ceux-ci sont inclus dans une catégorie plus large celle des troubles neuro-développementaux (troubles du développement neurologique) (**American Psychiatric Association, 2000 ; 2013**).

Ces troubles peuvent fortement entraver le développement individuel et l'acquisition de l'autonomie. Ils sont caractérisés par des déficits dans l'interaction sociale, la communication verbale et non verbale, et des comportements stéréotypés et des mouvements répétitifs. Toutefois, les signes et symptômes deviennent généralement plus apparents entre 12 et 36 mois et diffèrent d'un cas à un autre (**Nachshen et al., 2008 ; American Psychiatric Association, 2013**).

L'autisme toucherait trois à quatre fois plus de garçons que de filles (**Yeargin-Allsopp et al., 2003**) et affecterait 1 enfant sur 160 dans le monde selon les dernières estimations de l'OMS. En Algérie, aucune estimation exacte n'a été rapportée mais environ 39000 autistes ont été recensés (**Ziani-Bey, 2016**).

L'augmentation de la fréquence d'autisme au cours des dernières décennies constitue un problème majeur de santé publique. De ce fait plusieurs études ont été réalisées pour identifier les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux impliqués dans l'étiologie complexe et multifactorielle de cette maladie (**Jiang et al., 2013 ; Yang et Sun, 2016 ; Shelton et al., 2014 ; Wong et al., 2014a**).

Les arguments en faveur d'une composante génétique dans l'autisme sont l'existence d'anomalies chromosomiques, de maladies génétiques ou de variants rares tel que les CNVs et les SNVs, ainsi que plusieurs gènes candidats tel que *NLGN3* et *NLGN4X* (**Jamain et al., 2003b ; Miles, 2011 ; Devlin and Scherer, 2012 ; Jiang et al., 2013 ; Richards et al., 2015**). Quant à la contribution de l'environnement dans l'étiologie de l'autisme des études ont plutôt montré que l'exposition (prénatal, périnatal et postnatal) à certains agents environnementaux tels que les pesticides et la pollution atmosphérique, était associée à un risque élevé de TSA (**Roberts et al., 2013 ; Shelton et al., 2014**).

Le diagnostic des TSA est basé principalement sur une évaluation clinique des sujets mais un test génétique est également proposé aux enfants présentant les troubles autistiques, parmi ces tests on compte la CGH-array et le séquençage d'exome (**Griswold et al., 2015 ; Cappuccio et al., 2016**).

L'objectif principal de notre travail porte sur une étude descriptive des malades atteints d'autisme dans la Wilaya de Constantine, prenant en compte plusieurs paramètres (âge et sexe des patients, âge et niveau socioculturel des parents, rang dans la fratrie, périnatalité, antécédents médicaux personnels et familiaux,) afin de mettre en évidence l'influence de certains d'entre eux sur l'apparition et l'évolution de la maladie. Pour cela les différentes données recueillies sur les malades sont traitées par les deux logiciels SPSS et Excel.



Chapitre I : Généralités sur les TSA

I.1 Historique

Le terme « autisme » ou «autismus» en allemand, issu du Grec «autos», qui signifie soi-même, fut employé pour la première fois par le psychiatre suisse Eugen Bleuler dans un article de 1911 pour décrire la symptomatologie schizophrénique chez des patients adultes (retrait social avec repli sur soi-même), il désigna ainsi ce repli sur soi par le terme «autisme». Il a cependant fallu attendre trente ans pour qu'en 1943, Leo Kanner, médecin pédopsychiatre d'origine austro-hongroise, soit le premier à faire une description clinique de l'autisme basée sur l'observation de 11 enfants (8 garçons et 3 filles) âgés de 2 à 11 ans, il caractérisa ainsi l'autisme comme une «inaptitude des enfants à établir des relations normales avec les personnes et à réagir normalement aux situations», accompagnée d'un «trouble du contact affectif», et apparaissant dès le début de la vie (**Kanner, 1943**).

Leo Kanner met en cause l'attitude et la qualité des contacts des parents envers leurs enfants; il parle de mères froides, de pères absents. Mais dès sa première publication, Kanner évoque des causes « innées » : « Nous devons, alors, supposer que ces enfants sont venus au monde avec une incapacité innée à former le contact affectif habituel avec les gens, tout comme d'autres enfants viennent dans le monde avec des handicaps physiques ou intellectuels innés » (**Kanner, 1943**).

A la même époque Hans Asperger décrit un syndrome voisin: « syndrome d'Asperger», terme utilisé pour les personnes autistes qui ont un meilleur niveau intellectuel, avec un langage bien développé (**Asperger, 1944**).

Dans les années 50, Bruno Bettelheim, psychologue américain d'origine autrichienne, eut une forte influence sur la description de l'autisme en reprenant une constatation de Kanner celle de mères froides. Il reprit alors le terme de "mère réfrigérateur" pour expliquer l'autisme chez les enfants. En effet ces derniers recevraient un message de leurs parents, essentiellement provenant de leur mère, selon lequel tout le monde serait mieux sans eux (**Bettelheim, 1967 ; Hochmann et Misès, 2009**). Ainsi d'après ces observations l'autisme ne serait pas "inné" comme l'avait décrit Kanner, mais serait la conséquence d'un manque d'interactions entre l'enfant et ses parents.

Ce n'est qu'en 1968 qu'apparaît le terme « autisme » dans la seconde édition du **DSM** (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (**American Psychiatric Association, 1968**), il y est tout d'abord classifié comme une schizophrénie infantile et ce n'est que dans la 3ème version du **DSM** (**American Psychiatric Association, 1980**) que l'autisme est considéré comme une maladie à part entière et qu'il apparaît sous la dénomination « autisme infantile ».

A la fin des années 70 Rutter et Folstein effectuent la première étude génétique sur 21 paires de jumeaux (11 monozygote et 10 dizygote) répondant aux critères du **DSM** pour un diagnostic d'autisme et démontrent une forte implication génétique dans l'étiologie de l'autisme (**Folstein et Rutter, 1977**).

I.2 Evolution d'une classification

Depuis la première définition de l'autisme par Kanner en 1943 et jusqu'à nos jours, les spécialistes n'ont eu de cesse d'affiner et d'améliorer leurs critères de diagnostic afin d'établir une classification consensuelle qui puisse être utilisée par toute la communauté scientifique et médicale. Trois échelles internationales de classification sont alors utilisées (**Contejean et Doyen, 2012**) :

-**La CIM**: La Classification Internationale des Maladies, diffusée par l'OMS (organisation mondiale de la santé), parle de TED (troubles envahissant du développement). Il s'agit d'un guide diagnostique fiable. Selon cette classification l'autisme est considéré comme un handicap et non une maladie (**World Health Organization, 2004**). Sa 11^{ème} version est en cours d'élaboration (**CIM-11**), une première version de la **CIM-11** a été publiée et commentée au mois d'octobre 2016 et la version finale devrait être publiée en 2018.

-**Le DSM**: Aujourd'hui, le guide diagnostique le plus utilisé en psychiatrie est le **DSM**, qui en est à sa 5^{ème} édition. Il est le résultat du travail de l'**APA** (**American Psychiatric Association**) dont l'expertise fait autorité à un niveau international.

Auparavant, le **DSM-IV-TR** (texte révisé) (**American Psychiatric Association, 2000**) définissait l'autisme et ses troubles associés comme des «troubles envahissants du développement» (**TED**) qui comportaient cinq sous-types de l'autisme à savoir : Les troubles autistiques, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance, les troubles envahissants du développement non spécifiés (TED-non spécifié) ainsi que le syndrome de Rett. Par la suite, la catégorie diagnostique de TED a été abandonnée avec la publication du **DSM-5** (**American Psychiatric Association, 2013**) et remplacée par la catégorie générale « Troubles du Spectre Autistique » (**TSA**) contenant l'ensemble des sous-types précédemment classifiés au sein des TED (à l'exception du syndrome de Rett) et enfin selon **DSM-5**, les TSA sont classés dans la catégorie des troubles neuro-développementaux.

-**La CFTMEA**: La Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent élaborée dans les années 80 en France, est une classification fondée sur des théories psychanalytiques (**Martin-Guehl, 2003**).

La CFTMEA classait l'autisme dans les psychoses précoces mais elle s'est rapprochée de la CIM-10 et du DSM-IV afin d'améliorer la compatibilité par rapport à la CIM-10, et a adopté les troubles envahissants du développement en synonyme des psychoses précoces de l'ancienne classification et elle a introduit le syndrome d'asperger et les troubles désintégratifs de l'enfance (**Contejean et Doyen, 2012**). La CFTMEA, comme toutes les classifications, a connu plusieurs révisions. La dernière version étant la CFTMEA R-2012 (**Misès, 2012**).

Nous retiendrons donc le terme de TED (Tableau 1), devenu TSA, qui fait consensus au niveau international.

Tableau 1 : Évolution des intitulés diagnostiques des TSA en fonction des classifications (World Health Organization, 1992 ; American Psychiatric Association, 2000 ; Misès, 2012 ; American Psychiatric Association, 2013).

CIM-10 (1992)	DSM-IV-TR (2000)	CFTMEA-R (2012)	DSM-5 (2013)
Trouble Envahissant du Développement	Trouble Envahissant du Développement	Psychoses précoces (TED)	Trouble du Spectre Autistique
<ul style="list-style-type: none"> • Autisme infantile 	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble autistique 	<ul style="list-style-type: none"> • Autisme infantile précoce - type Kanner 	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble autistique
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Rett • Autres troubles désintégratifs de l'enfance 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Rett • Trouble désintégratif de l'enfance 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de correspondance • Troubles désintégratifs de l'enfance 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de correspondance • Troubles désintégratifs de l'enfance
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'Asperger 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'Asperger 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'Asperger 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'Asperger
<ul style="list-style-type: none"> • TED non spécifiés • Autisme atypique • Autisme atypique • Autres TED • Autres TED 	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble envahissant du développement non spécifié (y compris autisme atypique) 	<ul style="list-style-type: none"> • TED non spécifiés • Autres formes de l'autisme • Autisme ou TED avec retard mental précoce • Dysharmonies multiples et complexes du développement, dysharmonies psychotiques • Autres psychoses précoces ou autres TED 	<ul style="list-style-type: none"> • TED non spécifiés
<ul style="list-style-type: none"> • Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de correspondance 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de correspondance 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de correspondance



Chapitre II :
Epidémiologie des TSA

II.1 Prévalence

Quand il a été identifié, l'autisme était considéré comme une maladie rare de l'enfance. La première étude épidémiologique avait calculé la prévalence (nombre de cas/population) de l'autisme au sens strict (l'autisme de Kanner), et non de l'ensemble des TSA, et portait sur une population de 78 000 enfants âgés de 8 à 10 ans du comté du Middlesex (Angleterre). Après évaluation par des questionnaires comportementaux, la prévalence avait été estimée à environ 4,5/10 000 (soit 0,04%) (**Lotter, 1966**).

Eric Fombonne, dans une revue examinant 47 études, rapporte des prévalences très variables de 0,7 à 72,7 pour 10 000. Il note une corrélation positive entre la prévalence et l'année de l'étude, il estime la prévalence de l'autisme à 22 pour 10 000 et celle de l'ensemble des TED à 66,7 pour 10 000, soit un individu sur 150 (**Fombonne, 2009**).

Aux États-Unis, la prévalence des troubles du spectre de l'autisme (TSA) a fait un bond de plus de 75 % dans les 10 dernières années, pour passer de 1 cas sur 150 en 2002 à 1 cas sur 88 en 2008, selon les données des centres pour contrôle et prévention des maladies (CDC) (**Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators and Centers for Disease Control and Prevention, 2012**). Cette dernière a depuis été réévaluée et selon les dernières estimations de 2014, l'autisme sous toutes ses présentations cliniques affecterait 1 enfant sur 68 aux Etats-Unis (**Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators and Centers for Disease Control and Prevention, 2014**). Ainsi, ce chiffre est plus de 30 fois supérieure à la première estimation de la prévalence de l'autisme obtenue par Lotter en (1966).

En Algérie, Il n'y a pas de données précises mais environ 39000 autistes ont été recensés selon le ministère de la solidarité nationale (**Ziani-Bey, 2016**).

On ignore encore la prévalence de ces troubles dans beaucoup de pays à revenu faible ou intermédiaire mais il semblerait que la prévalence des troubles du spectre autistique augmente à l'échelle mondiale [**Site1**].

Cette augmentation apparente de la prévalence peut s'expliquer de nombreuses façons, à savoir :

- l'élargissement des critères diagnostiques, qui permet aujourd'hui la reconnaissance de cas moins sévères que l'autisme typique qui n'auraient pas été diagnostiqués auparavant (**King et Bearman, 2009**).
- l'augmentation de l'âge parental à la naissance des enfants qui constitue un facteur de risque pour les TSA (**Gardener et al., 2009**).
- l'influence de facteurs environnementaux, comme la pollution, les pesticides ou autres toxines, mais, à part quelques exceptions, aucune preuve scientifique établissant un lien clair avec l'environnement n'a encore été rapportée (**Nevison, 2014**).

II.2 Le sex-ratio

Le sex-ratio a peu changé depuis les premières études épidémiologiques, il est de 3 à 4 garçons pour une fille. Le sex-ratio est moins élevé lorsqu'il y a un retard mental modéré à sévère associé (2 garçons pour 1 fille). En revanche, en absence de retard mental, le sex-ratio est plus élevé (6 garçons pour 1 fille) (**Yeargin-Allsopp et al., 2003**).

La proportion d'autres enfants atteints dans les fratries avec un enfant déjà atteint est plus importante que dans la population générale (environ 22 fois plus) (**Schaefer et Mendelsohn, 2008**).

Les causes expliquant ce déséquilibre ne sont pas encore connues, mais deux principales hypothèses ont émergées (**Werling et Geschwind, 2013a ; Werling et Geschwind, 2013b**):

a. Le rôle des chromosomes sexuels

Les chromosomes sexuels ont été proposés comme l'un des responsables du déséquilibre du sex-ratio observé dans les TSA. En effet, de nombreux gènes localisés sur le chromosome X ont été impliqués dans l'étiologie des TSA comme les gènes *FMRI*, *MECP2*, *NLGN3*, *NLGN4* (**Betancur, 2011**). Le fait que les filles possèdent deux copies du chromosome X les protège contre les altérations génétiques récessives liées à l'X par transcription compensatoire de leur second chromosome intact et par inactivation de l'X porteur des altérations génétiques.

De plus, des études ont montrées que les personnes atteintes d'aneuploïdies des chromosomes sexuels (syndrome de klinefelter (XXY) et syndrome 47 (XYY)) avaient plus de susceptibilités de développer des TSA (**Ross et al., 2012**). Donc les chromosomes sexuels jouent certainement un rôle mais ne peuvent pas expliquer, à eux seuls, la différence de ratio garçon-fille.

b. Le rôle des effets protecteurs féminins et des facteurs de risques masculins

Des études rapportent l'existence d'un effet protecteur féminin contre le développement des TSA, qui conférerait aux filles un seuil de tolérance plus élevé que les garçons par rapport à l'expression de la pathologie (**Jacquemont et al., 2014**). Ainsi, d'après cette hypothèse, les filles seraient moins sensibles aux atteintes génétiques que les garçons, et il leur faudrait une « charge étiologique » plus forte pour développer l'autisme. Une autre étude a mis en évidence la première variante autosomique héritée avec une claire différence de pénétrance selon le sexe : les garçons portant une micro-délétion dans le gène *SHANK1* développent un autisme de haut niveau alors que les filles portant la même micro-délétion montrent uniquement de l'anxiété et de la timidité mais ne développent pas de phénotype autistique (**Sato et al., 2012**).

Un lien entre le développement de TSA et l'hormone sexuelle œstrogène a récemment (2014) été mis en évidence, avec une étude qui suggère que les enfants atteints d'autisme n'auraient pas un niveau d'expression suffisant de récepteurs aux œstrogènes pour bénéficier des effets neuroprotecteurs de l'hormone. En effet, une équipe américaine, en analysant le tissu cérébral du cortex préfrontal de cerveaux d'enfants décédés autistes et non autistes, a mis en évidence une diminution de 35 % des niveaux de récepteurs des œstrogènes beta et une réduction de 38 % de l'enzyme aromatasase (qui transforme la testostérone en œstrogènes) chez les enfants atteints d'autisme (**Crider et al., 2014**). De plus, l'hypothèse qu'il y aurait des facteurs de risque spécifiques masculins, comme la testostérone, pouvant augmenter la vulnérabilité des garçons à développer des TSA par rapport aux filles, a été évoquée (**Geier et al., 2012**).

Ainsi les facteurs de risques masculins et les facteurs protecteurs féminins pourraient également avoir un impact sur la différence du ratio garçon-fille. Mais jusque là ce ne sont que des hypothèses rien n'est confirmé.



Chapitre III :
Etiologie des TSA

III.1 Contribution des facteurs génétiques à l'étiologie des TSA

III.1.1 Emergence d'une étiologie génétique

L'étiopathogénie des TSA est complexe et multifactorielle, deux types d'études sont alors utilisées pour démontrer l'existence d'une composante génétiques dans les TSA: les études de familles qui comparent le risque de récurrence chez les apparentés de premier degré d'enfants atteints par rapport à la population générale et les études de jumeaux qui comparent le taux de concordance chez les monozygotes (qui ont l'intégralité de leur génome en commun) et les jumeaux dizygotes (qui ne partagent que la moitié de leurs gènes) et estiment l'héritabilité (**Freitag, 2007**).

L'**héritabilité** (variance génétique/variance phénotypique) des TSA, qui correspond à la contribution des facteurs génétiques dans la constitution du phénotype, est estimée aujourd'hui à environ 80 % (**Lichtenstein et al., 2010**). Quant au **taux de récurrence** il est estimé à 18,7 %, par rapport à la prévalence dans la population générale qui est d'environ 1 % (**Ozonoff et al., 2011**).

Plus récemment, il a été montré également, à partir de l'analyse de 5 237 familles, que le taux de récurrence des TSA chez les frères et sœurs d'enfants atteints (environ 10%) est deux fois supérieur à celui calculé chez les demi-frères et demi-sœurs, ce qui est un argument supplémentaire en faveur d'une composante génétique forte dans les TSA (environ 5%) (**Constantino et al., 2013**).

Des **taux de concordance** élevés chez les jumeaux monozygotes (88%) comme chez les dizygotes (31%) ont été rapporté par Rosenberg et ses collaborateurs dans une étude réalisée sur des échantillons de 277 paires de jumeaux avec TSA, (210 dizygotes et 67 monozygotes) (**Rosenberg et al., 2009**). Cependant la concordance chez les jumeaux monozygotes n'est pas à 100%, ce qui laisse supposer qu'il existe d'autres facteurs (environnementaux et /ou épigénétiques) pouvant entraîner l'apparition du trouble.

Et enfin dans une étude récente, réalisée sur une cohorte incluant plus de deux millions d'enfants suédois dont 14 516 avec un diagnostic de TSA, le **risque relatif de récurrence (RRR)**, qui est le risque relatif de l'autisme chez un participant avec un frère ou un cousin diagnostiqué autiste (exposé) par rapport au risque du participant avec aucun des membre de la famille diagnostiqué autiste (non exposée), a été estimé à 153 pour les jumeaux monozygotes, à environ 8 chez les dizygotes, 10 chez les frères et sœurs d'enfants atteints (similaire à celui des jumeaux dizygotes) et environ 3 fois supérieur à celui des demi-frères et demi-sœurs paternelles (2.9) ou maternelles (3.3) d'enfants atteints. Le RRR a également été estimé pour les cousins (environ 2), ce qui confirme le fait que le risque de récurrence est corrélé au degré de parenté avec l'individu atteint (**Sandén et al., 2014**).

III.1.2 Maladies et anomalies chromosomiques associées aux TSA

III.1.2.1 Les anomalies chromosomiques

Des anomalies cytogénétiques ont été identifiées sur presque tous les chromosomes (**Fig.1**) (**Lintas et Persico, 2009**), et représentent environ 5% des causes génétiques identifiées dans les TSA (**Miles, 2011**).

Les anomalies les plus fréquemment observées et signalées sont les délétions ou les duplications de la région proximale 15q. Une association avec des aneuploïdes chromosomiques entières telles que (le syndrome de Klinefelter 47, XXY et la mosaïque 45,X / 46,XY) a également été observée ainsi que d'autres aneuploïdes partielles, incluant les délétions de 2q37, 7q, 18q et Xp et la duplication de 22q13 (**Schaefer, 2016**).

Des anomalies cytogénétiques au locus 15q11-q13 sont également assez fréquentes chez les personnes atteintes de TSA (**Christian et al., 1999**). Une base de données d'anomalies chromosomiques rapportées chez des personnes atteintes de TSA est disponible à <http://projects.tcag.ca/autism/> (**Marshall et al., 2008**).

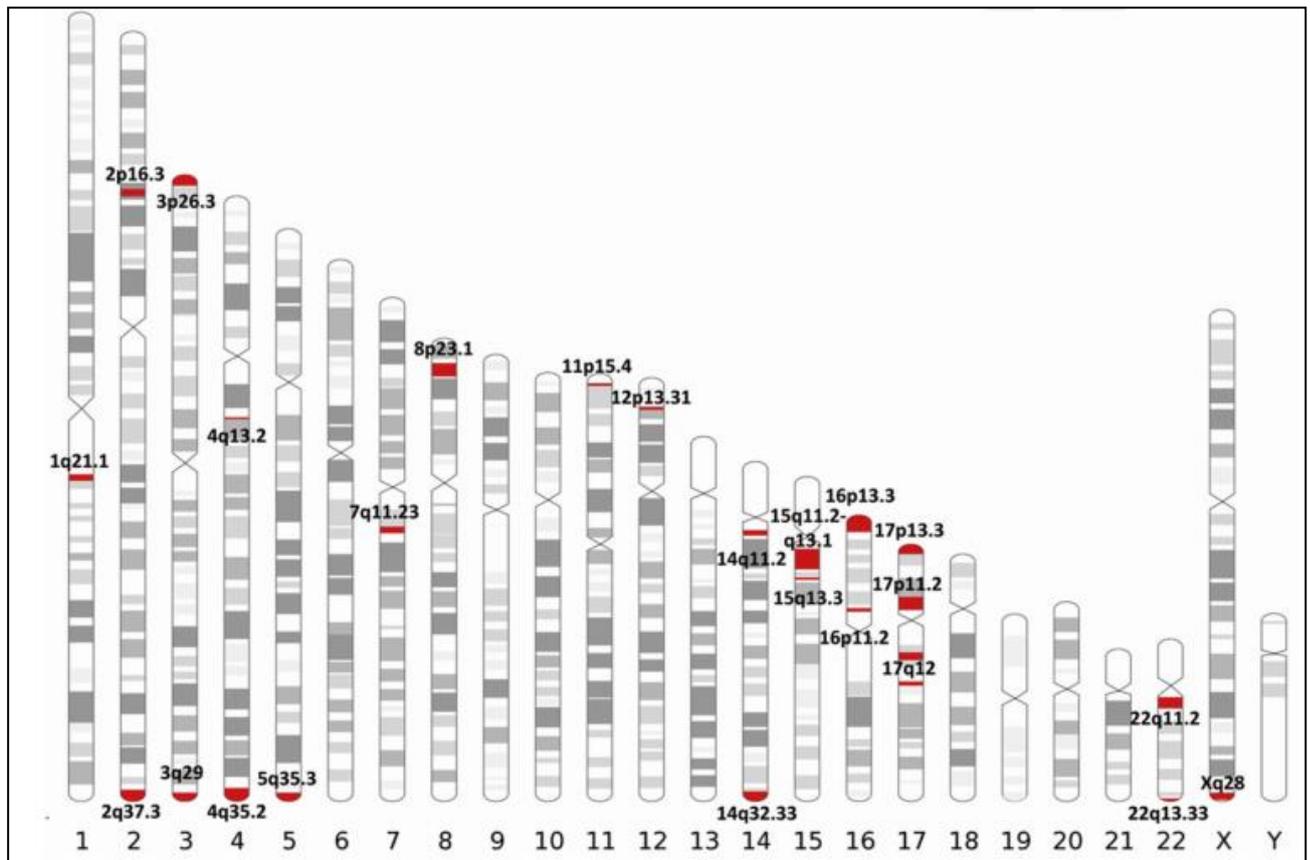


Figure 1 : Idiogramme des anomalies chromosomiques les plus fréquentes associées aux TSA. Représentation de 25 loci (en rouge) qui sont connus comme étant impliqués dans les TSA. On remarque que la majorité des anomalies se retrouvent au niveau des régions télomériques et centromériques (Liu et Takumi, 2014).

III.1.2.2 Les syndromes génétiques

Plusieurs syndromes peuvent être associés aux TSA, parmi ceux ci on peut citer :

a. Le syndrome de Rett

Le syndrome de Rett (SR) (MIM n°312750) est une pathologie neurologique rare et l'une des causes les plus fréquentes de retard mental chez les femmes, il n'affecte quasiment que les filles. Il se caractérise par un développement apparemment normal au cours des 6 à 18 premiers mois de la vie puis une régression de la communication et de la motricité fine des mains accompagné de stéréotypies, d'une perte des compétences acquises et d'une déficience intellectuelle sévère. Le type et la gravité des symptômes sont très différents d'un individu à un autre (Ehrhart et al., 2016).

Le gène *MECP2* (localisé en Xq28), dont la perte de fonction est la cause du syndrome de Rett dans environ 80% des cas, code pour une protéine qui se lie aux îlots CpG méthylés de l'ADN et agit comme un régulateur (négatif ou positif) de la transcription (**Amir et Zoghbi, 2000**). Les taux de TSA dans SR sont estimés à environ 61% (**Richards et al., 2015**).

b. Le syndrome du X fragile

Le syndrome du X fragile (FXS) (MIM n°300624) est un trouble génétique lié à l'X qui représente la cause de retard mental héréditaire la plus fréquente et la deuxième cause de retard mental après le syndrome de Down. Ce syndrome est causé par l'expansion d'un triplet nucléotidique CGG affectant le gène *FRM1* (Fragile X mental retardation 1) en position Xq27.3 (**Saldarriaga et al., 2014**). Ce gène code une protéine FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) fortement exprimée dans les neurones dont la principale fonction est de se lier aux ARNm porteurs de séquences spécifiques (structures G-quadruplex) pour les transporter vers les terminaisons post-synaptiques et d'agir comme régulateur négatif de la traduction en réponse à un stimuli par les récepteurs métabotropiques au glutamate 1 et 5 (mGluR1 et mGluR5) (**Bassell et Gross, 2008 ; Bhakar et al., 2012**).

Selon le nombre de répétitions CGG, les allèles sont classés comme normal (5 à 40 répétitions), intermédiaire ou zone grise (environ 45 à 54 répétitions), en prémutation (environ 55 à 200 répétitions), ou en mutation complète (plus de 200 répétitions) (**Lozano et al., 2014**). Ainsi une personne présentant la mutation complète est dite atteinte du FXS.

Dans le cas d'une mutation complète, le gène *FMRI* subit une hyperméthylation (la réception, par réaction chimique, d'un groupement méthyle) ayant pour conséquence l'inhibition de sa transcription et donc une forte diminution voir absence complète de l'expression de la protéine FMRP, provoquant ainsi le FXS (**Saul et Tarleton, 1993**).

Les caractéristiques du FXS sont considérablement moins marquées, voire absentes chez les femmes, du fait que celles ci possèdent deux chromosomes X, donc deux gènes *FMRI*, dont un seul seulement est touché par la mutation (effet de compensation) (**Wong et al., 2014b**).

Le FXS constitue la cause monogénique la plus fréquente dans les TSA et serait impliqué chez 22% des autistes (**Richards et al., 2015**).

c. Le syndrome d'Angelman

Le syndrome d'Angelman (SA) (MIM n°105830) est un trouble neurogénétique rare caractérisé par une microcéphalie, une déficience intellectuelle sévère, un déficit important de la parole, une ataxie, des comportements typiques incluant des éclats de rires sans raison apparente, une épilepsie, une hyperactivité, une fascination pour l'eau et des TSA dans environ 34% des cas (**Richards et al., 2015 ; Buiting et al., 2016**).

Le syndrome d'Angelman résulte de la perte de fonction la copie maternelle du gène *UBE3A* (ubiquitin–protein ligase E3A) situé sur le chromosome 15q11.2-q13 exprimé dans les cellules neuronales (**Vu et Hoffman, 1997**). Le gène *UBE3A* s'étend sur 120 kb d'ADN génomique, contient 16 exons, code une E3 ubiquitine ligase et la perte de fonction de ce dernier dans le SA est dû à l'une des quatre étiologies moléculaires suivantes: une délétion (5-7 Mb) de la région 15q11-q13 d'origine maternelle (la copie paternelle du gène est donc soumise à empreinte), une disomie uniparentale paternelle (UPD) pour le chromosome 15, un défaut d'empreinte ou des mutations dans la copie maternelle de l'*UBE3A* (**Tan et al., 2011**).

d. Le syndrome de Prader Willi

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) (MIM n°176270) est une maladie génétique rare qui se caractérise par un manque de tonus musculaire (hypotonie) et des difficultés à s'alimenter chez les nouveau-nés, puis par une obésité précoce associée à une prise excessive d'aliments (hyperphagie). Souvent, il existe aussi des troubles de la croissance, un dysfonctionnement endocrinien, de l'apprentissage et du comportement (**Tauber et al., 2015**), et un TSA chez certains sujets atteints de SPW (**Cheon, 2016**).

Le SPW est associé avec la région chromosomique 15q11-13. Ce syndrome est dû à l'absence d'expression des gènes d'origine paternelle de cette région (la copie maternelle est soumise à empreinte). Environ (65 à 75%) des personnes atteintes de SPW ont une délétion héréditaire paternelle *de novo* de la région du chromosome 15q11-q13, (20-30%) ont une disomie uniparentale maternelle du chromosome 15 (les deux chromosomes 15 reçus de la mère sans le chromosome 15 paternel), et environ (1 à 3%) ont des défauts dans l'empreinte génomique (**Cheon, 2016**).

e. La neurofibromatose de type 1

La neurofibromatose de type 1 (NF1) (MIM n° 162200) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante, et sa prévalence est estimée à 1/3500 (**Boyd et al., 2009**). La maladie est due à des mutations dans le gène suppresseur de tumeur *NF1* localisé en 17q11.2 qui code la neurofibromine (**Yap et al., 2014**).

Cette maladie est caractérisée entre autre par la présence de neurofibromes bénignes et de tumeurs malignes du système nerveux central et périphérique, qui s'accompagnent de changements caractéristiques de la peau, tels que les taches café-au-lait (**Abramowicz et Gos, 2014**). Elle est généralement associée à une déficience intellectuelle et à des difficultés d'apprentissage (**Orraca-Castillo et al., 2014**). La prévalence des TSA dans la NF1 a été estimée à environ 18% (**Richards et al., 2015**).

f. La sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (MIM n°191100) ou la sclérose tubéreuse complexe (STC) est un trouble génétique autosomique dominant, mais plus des deux tiers des cas sont sporadiques. Elle est caractérisé par des tumeurs bénignes (hamartomes) répandus dans plusieurs organes, y compris le cerveau, le cœur, la peau, les yeux, les reins, les poumons et le foie et des manifestations neurologiques à savoir une épilepsie, un retard mental, des déficits cognitifs, des problèmes comportementaux, et des caractéristiques autistiques (**Rabito et Kaye, 2014**). Une étude rapporte que la STC est présente chez 36% des autistes (**Richards et al., 2015**).

La maladie est due à des mutations dans l'un des deux gènes suppresseurs de tumeurs, *TSC1* en position 9q34 codant l'hamartine ou *TSC2* en position 16p13 codant la tubérine (**Rabito et Kaye, 2014**). L'hamartine et la tubérine, forment un complexe qui fonctionne à travers la GTPase Rheb (*Ras homolog enriched in brain*), une petite protéine G de la famille Ras, pour inhiber la voie de signalisation (mTOR). Cette dernière est responsable de la biosynthèse des protéines et des lipides et de la progression du cycle cellulaire. Chez les patients atteints de STC, le mTOR est activé de façon constitutive, entraînant une cascade de signalisation kinase en aval et des anomalies consécutives dans de nombreux processus cellulaires, y compris la progression du cycle cellulaire, la transcription, la traduction et le métabolisme (**Curran, 2012**).

III.1.2.3 Syndromes métaboliques associées aux TSA

Plusieurs maladies métaboliques, dont la plupart ont une origine génétique et une hérédité le plus souvent autosomique récessive, peuvent être associées aux TSA (**Ghaziuddin et Al-Owain, 2013**), parmi celles-ci on a:

- Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) (MIM n°270400) résultant d'un défaut de synthèse du cholestérol et dû à des mutations dans le gène *DHCR7* codant la 7-déshydrocholestérol réductase (**Thurm et al., 2016**).

- Les syndromes de déficit en créatine cérébrale (déficit en transporteur membranaire de la créatine (CRTR)), déficit en guanidinoacétate méthyltransférase (GAMT), et déficit en arginine : glycine amidinotransférase (GATM)), liés à des mutations dans les gènes *SLC6A8*, *GAMT* (Guanidinoacétate méthyltransferase) et *GATM* (glycine-amidinotransférase) (**Joncquel-Chevalier Curt et al., 2015**).

- Des déficits du métabolisme des purines et pyrimidines liées à des mutations récessives des gènes *ADSL* (adenylosuccinate lyase) (**Spiegel et al., 2006**), et *DPYD* (dihydropyrimidine déshydrogénase) (**van Kuilenburg et al., 2009**).

- La mucopolysaccharidose de type III (maladie de Sanfilippo) (MIM n°252900), une maladie de surcharge lysosomale affectant principalement le cerveau et la moelle épinière (système nerveux central) et causée par des pertes homozygotes des gènes *SGSH*, *NAGLU* (**Héron et al., 2011 ; Rumsey et al., 2014**).

- La phénylcétonurie (PCU) (MIM n° 261600), caractérisée par un développement cognitif postnatal altéré et liée à des mutations dans le gène *PAH* codant la phénylalanine hydroxylase (PAH : enzyme catalysant l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine) (**Baieli et al., 2003 ; Scriver, 2007**).

III.1.2.4 Maladies mitochondriales

Les mitochondries sont des organites cellulaires qui assurent le bon fonctionnement des cellules (**Rossignol et Frye, 2014**). En plus de produire la majeure partie de l'énergie cellulaire, les mitochondries sont également impliquées dans le métabolisme cellulaire, la signalisation intracellulaire du calcium, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), la régulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose (**Cheng et al., 2017**).

Un dysfonctionnement mitochondrial est retrouvé chez 30% des enfants atteints de TSA, alors que 5% des autistes répondent aux critères de la maladie mitochondriale classique (Rossignol et Frye, 2014).

De nouveaux types de dysfonctionnements mitochondriaux ont été décrits chez les enfants atteints de TSA (Frye et al., 2013). En particulier dans des lignées cellulaires (*lignées de cellules lymphoblastoïdes*) dérivées d'enfants atteints de TSA (Rose et al., 2014).

III.1.3 Contribution des variants rares dans les TSA

III.1.3.1 Variations du nombre de copies (CNVs : Variations in number of copies)

a. Définition

Les CNVs sont définis comme des séquences d'ADN supérieures à 1kb qui sont présentes en un nombre variable de copies dans le génome. Cette définition comprend également les larges variant de nombre de copies (LCVs) dont la séquence d'ADN est supérieure ou égale à 50 kb, ce qui permet leurs détection par la technique d'hybridation génomique comparative sur puce (CGH-array) (Feuk et al., 2006).

Les CNVs peuvent présenter au sein du génome soit un gain de nombre de copies (duplication) soit une perte (délétion) (Li et Olivier, 2013), et leur fréquence élevée dans le génome humain s'explique en partie par une **recombinaison homologue non allélique** (*Non-Allelic Homologous Recombinaison*, NAHR) entre des séquences répétées flanquantes dérivées de transposons (par exemple *Alu*, *LINE*) ou entre des séquences répétées et spécifiques (appelées *low copy repeats* [LCR]) (Fig. 2) (Gu et al., 2008 ; Schluth-Bolard et al., 2008).

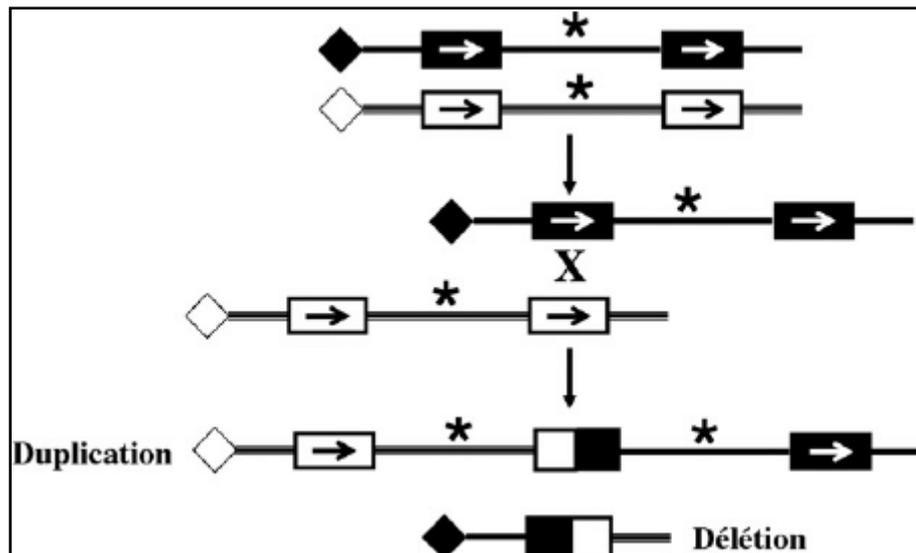


Figure 2: Exemple de recombinaison homologue non allélique NAHR.

Un échange (*crossing over*) entre des séquences homologues (rectangles noirs sur le chromosome noir et blancs sur le chromosome blanc) non alléliques (entre le rectangle noir proximal et le rectangle blanc terminal) en orientation directe, distantes de moins de cinq mégabases, entraîne une délétion ou une duplication du segment intermédiaire (*)

(Schluth-Bolard et al., 2008).

b. Caractéristiques

- Les CNVs **ne se limitent** pas uniquement aux régions **intergéniques** ou **introniques** comme l'avait indiqué Iafrate et ses collaborateurs dans leur étude en démontrant que 56% des LCVs chevauchent des régions codantes connues (Iafrate et al., 2004).
- Les CNVs peuvent n'avoir aucun rôle fonctionnel comme ils peuvent entraîner une conséquence phénotypique, s'ils démasquent un allèle récessif, créent de nouveaux gènes de fusion, dérèglent le niveau d'expression du gène en altérant un élément régulateur ou touchent partiellement la séquence codante d'un gène (Weischenfeldt et al., 2013).
- Certaines CNV sont **héritées** alors que d'autres apparaissent spontanément *de novo* (non retrouvé chez les parents) (Thapar et Cooper, 2013). Dans le cas d'une apparition *de novo*, l'altération génétique est survenue soit au niveau de l'un des deux gamètes parentaux, soit elle est spécifique au zygote et est apparue au cours du développement très précoce de l'œuf fécondé.

- Et enfin les CNVs sont largement représentés dans le génome d'individus sains et sont considérés comme un **polymorphisme**, appelé alors polymorphisme du nombre de copies (CNPs), si leur fréquence dans la population est supérieure ou égale à 1 % (**Sebat et al., 2004 ; Thapar et Cooper, 2013**).

c. CNV dans les TSA

Les CNV rares, *de novo* ou hérités, ont été retrouvés chez 5 à 10% des patients avec TSA (**Devlin et Scherer, 2012**), et d'après Levy et al, la fréquence des CNVs *de novo* est plus élevée chez les femmes autistes que chez les hommes (11,7% chez les femmes contre 7,4% chez les hommes) (**Levy et al., 2011**).

La première analyse, qui a utilisé l'hybridation génomique comparative sur puce (CGH-array) sur un petit échantillon de 29 personnes atteintes de TSA, a constaté que 8 d'entre eux (28%) avaient des CNV *de novo* (six délétions et deux duplications) (**Jacquemont et al., 2006**). Par la suite en 2007, Sebat et ses collaborateurs ont publié l'analyse en CGH-array de l'ADN de 12/118 patients atteints TSA sporadiques, de 2/77 individus provenant de familles multiplexes (plusieurs enfants dans la famille sont affectés) et de 2/196 témoins. Ils ont identifié des CNV *de novo* dans 10% des cas sporadiques, dans 3% des familles multiplexes et dans 1% des témoins (**Sebat et al., 2007**).

Malgré leurs rareté dans les TSA, plusieurs CNVs récurrents (c'est-à-dire qu'on les retrouve chez plusieurs individus avec la même taille et les mêmes points de cassure) ont été identifiés et comprennent plusieurs loci (Tableau 2) (**Shishido et al., 2014**).

Plus récemment 51 CNVs sur un total de 65 ont été signalés chez 51/ 195 patients atteints de TSA, 39 d'entre eux portaient un seul CNV, 10 portaient deux CNVs et 2 portaient trois CNVs. La majorité des 65 CNVs étaient des délétions (66,1%), dont 5 sur le chromosome X alors que les duplications, dont 7 sur le chromosome X, étaient plus rares (33,8%) (**Oikonomakis et al., 2016**).

Tableau 2 : Les CNV'S majeurs ayant une forte association avec les TSA (Morrow, 2010 ; Shishido et al., 2014).

Locus CNV	Taille (Kb)	Association aux TSA	Fréquence dans les TSA	Troubles liés
1q21.1	1,350	Duplication	0.2%	Schizophrénie (délétion)
7q11.23	2,284	Duplication	0.2%	Syndrome de Williams-Beuren (délétion)
15q11-q13	4,700-8,147	Délétion		Syndrome d'Angelman (délétion maternelle)
		Duplication		TSA (duplication maternelle)
15q13.3	1,930	Délétion	0.2%	Schizophrénie (délétion), Trouble bipolaire (duplication)
		Duplication		
16p11.2	700	Délétion	0.8%	Schizophrénie (délétion), Trouble bipolaire (duplication), trouble obsessionnel compulsif (duplication)
		Duplication		
17p11.2	3,775	Duplication	0.2%	Syndrome de Potocki-Lupski (duplication)
22q11.2	1,500-3,000	Délétion,	0.1%	Syndrome de Velocardiofacial (délétion), Schizophrénie (délétion)
		Duplication		

III.1.3.2 Variants de simple nucléotide (SNV) et les insertions/délétions (indels)

Le terme SNVs (*Single Nucleotide Variants*) ou les variants de simple nucléotide est couramment utilisé pour décrire des mutations de type substitutions (changement d'une base par une autre) si leurs fréquence est < 1% dans le génome humain. Lorsque les SNVs dépassent une fréquence de 1% dans la population ils sont considérés comme un polymorphisme nucléotidique ou SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) (Strachan et al., 2014).

En réalisant un séquençage d'exome (défini comme la somme de tous les exons dans le génome) sur l'ADN d'un individu phénotypiquement sain et en le comparant avec le génome de référence du NCBI (National Center for Biotechnology Information), Ng et ses collaborateurs ont pu identifier 10 400 SNV non synonymes (*mutations* du génome qui entraînent un changement de l'acide aminé) et 700 indels (une insertion ou une délétion dans une séquence d'acide nucléique ou protéique par rapport à une séquence de référence) codants chez cet individu (Ng et al., 2008).

Tout individu peut porter en moyenne, en plus de variants synonymes et faux-sens, environ 100 à 300 variants perte de fonction c'est-à-dire des mutations non-sens affectant des sites d'épissage ou provoquant un décalage du cadre de lecture (Abecasis et al., 2010 ; MacArthur et al., 2012).

Les SNV *de novo* sont essentiellement d'origine paternelle et sont positivement corrélées à l'âge du père à la conception de l'enfant qui constituerait donc un facteur de risque très important. L'augmentation du nombre de mutations *de novo* avec l'âge du père, qui doublent tous les 16.5 ans chez les pères d'enfants atteints de TSA ou de schizophrénie, serait liée à la nature du processus de spermatogenèse qui implique un plus grand nombre de divisions cellulaires, contrairement à l'ovogenèse (Crow, 2000 ; Kong et al., 2012 ; O'Roak et al., 2012).

a. Les SNVs et les indels dans les TSA

La première étude d'exomes sur patients atteints de TSA a été réalisée en 2011 sur 20 trios (mère-père-enfant). Cette étude a permis l'identification de mutations *de novo* potentiellement causales chez 4 patients dans des gènes associés à l'autisme, à la DI et à l'épilepsie : les gènes *GRIN2B*, *SCN1A* et *LAMC3*, qui codent respectivement la sous unité 2B du récepteur au glutamate NMDA, la sous-unité $\alpha 1$ des canaux sodiques voltage-dépendants, et la laminine $\gamma 3$ (O'Roak et al., 2011).

Dans une autre étude publiée en 2013 et réalisée sur 32 familles avec au moins un enfant atteint de TSA, Jiang et ses collaborateurs ont identifié 3 210 237 SNV et 804 635 indels par génomes, dont respectivement 19 241 (0,6%) et 510 (0,06%) étaient situés dans les régions exoniques. Au total, des variants délétères ont été trouvés dans 8 gènes candidats, 9 gènes déjà impliqués dans les TSA et dans 4 nouveaux gènes (Jiang et al., 2013).

b. SNV rares hérités et modèles récessifs dans les TSA

Hochstenbach et collaborateurs avaient démontré l'existence d'un modèle récessif chez des sujets avec TSA en identifiant des délétions héritées combinées avec un variant supposé délétère sur l'autre allèle du gène portant la délétion (**Hochstenbach et al., 2012**).

Un an plus tard, Yu et collaborateurs ont analysé par séquençage d'exome une cohorte de familles consanguines incluant plusieurs sujets avec TSA. Ils ont identifié des mutations récessives pathogènes dans 4 gènes (*NLGN4X*, *MECP2*, *PAH* et *VPS13B*), ce qui leur a permis de suggérer que des mutations bi-alléliques peuvent être associées aux TSA (**Yu et al., 2013**).

Enfin, en ce qui concerne les gènes localisés sur le chromosome X, une mutation chez un individu masculin ne peut être transmise que par la mère **conductrice saine** de la variation. Betancur a identifié 90 gènes impliqués dans les troubles neurodéveloppementaux (DI et TSA) et localisés sur le chromosome X, et a montré que 50% d'entre eux étaient impliqués dans les TSA (**Betancur, 2011**).

Ces différents cas appuient l'hypothèse des modèles dits récessifs autosomiques ou liés à l'X, qui sont bien caractérisés dans les DI, et qui émergent significativement dans les TSA puisque ces deux troubles sont fréquemment associés à des mutations dans les mêmes gènes (**Najmabadi et al., 2011**).

III.1.4 Approche des gènes candidats associés aux TSA

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est une sorte de trouble multigénique neurodéveloppemental. Plus d'une centaine de gènes candidats (Gènes que l'on suspecte être en cause dans l'apparition de maladies) ont été associés à ce trouble. Ces gènes codent pour des molécules d'adhésion neuronale, des canaux ioniques, des protéines d'échafaudages, des protéines kinases, des protéines porteuses, des récepteurs, des molécules de signalisation et des protéines du rythme circadien (**Yang et Sun, 2016**). Parmi ces gènes on compte :

a. La famille des neuroligines

Les gènes *NLGN3* et *NLGN4X* font partie de la famille des neuroligines et sont localisés sur le chromosome X. Ils codent pour des molécules d'adhérence localisées au niveau de la membrane postsynaptique des synapses excitatrices et pourraient être impliquées dans la formation ou la maturation des synapses dans le système nerveux central des mammifères (**Jamain et al., 2003a**).

Le séquençage de ces deux gènes dans deux familles suédoises ayant chacune deux frères atteints, l'un avec autisme et l'autre avec syndrome d'Asperger, a permis d'identifier deux mutations de transmission récessive liée à l'X (**Jamain et al., 2003b**) :

*une insertion d'un nucléotide dans le gène *NLGN4X* (1186insT) induisant un décalage du cadre de lecture et donc l'apparition prématurée d'un codon stop en position 396.

*une mutation faux-sens (transition de C en T) dans le gène *NLGN3* conduisant au changement de l'acide aminé arginine par la cystéine en position 451.

Ces mutations dans les neuroligines sont les premières variations véritablement associées à l'autisme idiopathique (dont la cause est inconnue) (**Jamain et al., 2003a**). Huit ans après Sanders et al décrivent chez un garçon autiste une délétion exonique *de novo* dans le gène *NLGN3* (**Sanders et al., 2011**).

b. Le gène suppresseur de tumeur *PTEN*

Le gène *PTEN* (Phosphatase and TENsin homolog) est un gène suppresseur de tumeur localisé en 10q23.31, constitué de 9 exons et impliqué dans régulation négative de la prolifération cellulaire (**Zhang et Fuller, 2004**).

Des mutations hétérozygotes ainsi que des délétions de ce gène ont été observées chez des individus atteints de TSA, de déficience mentale et de macrocéphalie (**McBride et al., 2010**).

c. Le facteur de transcription : *ENGRAILED 2*

Le gène *ENGRAILED 2* (*EN2*) localisé en 7q36.3, est un facteur de transcription homeobox intervenant dans le développement du cervelet et du tronc cérébral (**Freitag, 2007**). Il est considéré comme un éventuel gène de susceptibilité au TSA (**Benayed et al., 2009**).

Différents allèles de deux SNPs introniques (rs1861972, rs1861973) au niveau de ce gène ont été associés à l'autisme. Alors que le SNP exonique (rs3735653) n'a toujours pas montré d'association avec les TSA, des chercheurs ont émis l'hypothèse que ces SNPs introniques pourraient potentiellement perturber la liaison des facteurs de transcription sur le gène EN2 (Freitag, 2007).

d. Les gènes circadiens

Les troubles du sommeil sont présents avec une fréquence beaucoup plus élevée chez les enfants atteints de TSA que chez ceux présentant un développement normal. Ainsi Yang et al., ont pu identifier chez des enfants autistes et présentant des troubles du sommeil, des mutations dans les gènes circadiens pouvant être impliqués dans la psychopathologie des TSA (Six mutations faux-sens dans les gènes, *TIMELESS*, *NR1D1*, *PER3*, *HORLOGE*, *ARNTL2* et dans *MTNR1B*) (Yang et al., 2016).

e. *GABRB3*

GABRB3 est un gène candidat, localisé en position 15q12 et constitué de 25 exons, qui code la sous-unité $\beta 3$ du récepteur GABA (A) (Chen et al., 2014).

En 2014 l'équipe de Chen a identifié 22 variants rares (12 au niveau de la région régulatrice en 5', 4 variants introniques et 6 exoniques) dans le gène *GABRB3* de 18/356 patients atteints de TSA. Ils ont alors suggérés que ces variants pourraient être associées aux TSA et qu'une augmentation de l'expression de *GABRB3* pourrait contribuer à la pathogenèse des TSA chez certains patients (Chen et al., 2014).

f. *GRIN2B* et *SCN1A*

Des mutations *de novo* potentiellement causales dans le gène *GRIN2B* localisé en 12p13.1, codant un récepteur au glutamate de type NMDA et le gène *SCN1A* localisé en 2q24.3, codant la sous-unité $\alpha 1$ des canaux sodiques voltage-dépendants ont été identifiés chez 20 trios (20 sujets atteints d'autisme sporadique et leurs parents) (O'Roak et al., 2011).

g. SHANK3

Le gène *SHANK3* localisé en 22q13.33, s'étendant sur 58 kb et contenant 22 exons, appartient à une famille de protéines de structure neuronales et code pour une protéine dite d'« échafaudage » retrouvée dans les synapses des neurones glutamatergiques qui régule l'organisation structurale des épines dendritiques et est un partenaire de liaison aux neuroligines (**Durand et al., 2007**).

Des mutations et des délétions du gène *SHANK3* sont responsables du syndrome de délétion 22q13, fortement associé aux TSA. L'équipe de Durand a identifiée des mutations de *SHANK3* chez 3 des 227 familles de personnes autistes testées (**Durand et al., 2007**):

- Dans la première famille ; l'enfant autiste présentant une absence de langage et une DI modéré, portait une délétion *de novo* d'une taille de 142 kb dans l'intron 8 du gène *SHANK3*.

- Dans la deuxième famille ; deux frères autistes présentant tous deux un trouble sévère de langage et une DI sévère, portaient une insertion d'un nucléotide (la guanine) au niveau de l'exon 21 du gène *SHANK3* induisant un décalage du cadre de lecture et modifiant l'extrémité C-terminale de la protéine synthétisée.

- Dans la dernière famille ; une fille présentant un autisme et un retard de langage sévère, portait une délétion au niveau du bras long du chromosome 22 emportant avec elle le gène *SHANK3* tandis que son frère atteint du syndrome d'Asperger possédait une copie supplémentaire de ce gène (trisomie partielle 22qter).

Une autre étude évaluant la séquence et le nombre de copies de *SHANK3* chez des familles non apparentées, rapporte 7 mutations de ce gène (une mutation *de novo* et 6 délétions) (**Moessner et al., 2007**).

Bien que ces variations génétiques ne puissent pas être considérées comme des mutations causales, elles pourraient néanmoins modifier l'échafaudage synaptique et représenter des facteurs de risque de TSA en interaction avec d'autres gènes de susceptibilité (**Durand et al., 2007**).

En fin, en ce qui concerne les gènes candidats associés aux TSA, on peut tirer deux conclusions principales :

*Première conclusion : la majorité des gènes pouvant être associés aux TSA, sont impliqués dans le développement cérébral.

*Deuxième conclusion : le déterminisme génétique des TSA, qui pourrait avoir pour base l'action combinée de multiples gènes interagissant entre eux et contribuant chacun au risque d'autisme par des effets modérés (vu le nombre de gènes candidats, des pathologies génétiques et des anomalies chromosomiques associés à ces troubles).

III.2. Facteurs non génétique dans les TSA

III.2.1 L'épigénétique

L'épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes sans changements dans la séquence d'ADN. Il s'agit principalement de la méthylation de l'ADN et des modifications post-traductionnelle des histones (**Hamza et al., 2016**).

En analysant la méthylation du génome chez 50 paires de jumeaux monozygote concordants ou discordants pour les TSA, Wong et al. (2014) ont montré des différences de niveau de méthylation dans certaines régions génomiques en particulier chez les jumeaux discordants suggérant une implication du «méthylome» (défini comme l'ensemble des modifications de l'état de méthylation du génome) dans l'étiologie des TSA (**Wong et al., 2014a**).

Dans une seconde étude, l'analyse des profils de méthylation de cellules lymphoblastoïdes et de tranches de tissu cérébral prélevées chez des jumeaux homozygotes discordants pour les TSA. Une hyperméthylation des régions promotrices du gène *BCL-2* (B-cell-lymphoma 2) et du gène *RORA* (retinoic acid receptor-related orphan receptor) a été observée chez les enfants autistes comparés à leurs jumeaux homozygotes sains. En effet, les protéines codées par ces gènes ont été retrouvées diminuées dans le cerveau des autistes (**Nguyen et al., 2010**).

Une troisième étude a rapportée une hyperméthylation de la région promotrice du gène *EN2* chez des patients autistes, accompagnée d'une augmentation significative de l'expression de ce gène. Cette augmentation avait été expliquée d'une part par le niveau de triméthylation de l'histone H3 lysine H3K27 (associée à la répression génique), qui a été significativement diminué chez les patients autistes par rapport aux témoins, et d'une autre part par le niveau de triméthylation de l'histone H3 lysine 4 "H3K4" (associée à l'activation des gènes) qui était augmenté chez ces même patients (**James et al., 2013**).

Enfin une étude récente de 2016, réalisée par Sun et ses collaborateurs révèle que plus de 68% des cas autistes ont partagé un motif commun d'acétylation des histones dans environ 5000 loci au niveau du cerveau (**Sun et al., 2016**).

III.2.2 Les facteurs environnementaux impliqués dans les TSA

Ce que l'on appelle facteurs environnementaux englobe en fait tous les facteurs non génétiques. Plusieurs études ont montré le rôle des facteurs environnementaux dans les troubles du spectre autistique parmi ces facteurs :

III.2.2.1 L'exposition à des agents environnementaux

a. L'exposition aux pesticides

L'étude de Shelton et ses collaborateurs a permis de constater que les femmes enceintes résidant à proximité des régions agricoles utilisant des pesticides tel que les organophosphates, étaient exposées à un risque accru de TSA en particuliers pour celles qui sont au troisième trimestre de leur grossesse (**Shelton et al., 2014**).

b. L'exposition à la cigarette

Des études ont trouvé une légère association entre le tabagisme pendant la grossesse et le risque d'autisme chez les descendants (**Larsson et al., 2009 ; Kalkbrenner et al., 2012**), alors que d'autres études n'ont prouvé aucune relation entre l'exposition prénatale à la fumée du tabac et les TSA (**Rosen et al., 2015 ; Tang et al., 2015**).

c. L'exposition à la pollution atmosphérique

Certaines études cas-témoins suggèrent qu'il existe une corrélation entre l'exposition à la pollution de l'air pendant la grossesse (surtout au troisième trimestre) et les TSA chez les enfants. Parmi ces études :

L'étude de Roberts et ses collaborateurs réalisée sur 325 enfants atteints de TSA et 22 101 témoins a démontré que l'exposition prénatale à des taux élevés de polluants atmosphériques, tels que le diesel, le plomb, le manganèse, le mercure et le chlorure de méthylène, était associée à un risque accru d'autisme. Une forte association entre ce type de polluants et le risque d'autisme a été retrouvée chez les garçons (279 garçons contre 46 filles) suggérant une différence significative entre les sexes (**Roberts et al., 2013**).

Dans une autre étude cas-témoins réalisée sur la population Pennsylvanienne, Talbott et ses collaborateurs ont constaté que le fait de vivre dans des zones où des niveaux de styrène et de chrome sont très élevés pendant la grossesse était associée à un risque accru de TSA (**Talbott et al., 2015**).

d. L'exposition aux métaux lourds

Un grand nombre d'études a été consacré à l'examen des métaux lourds mais seulement 19 des 40 études cas-témoins (47%) rapportent des concentrations plus élevées de métaux lourds dans le sang, l'urine, les cheveux, le cerveau ou les dents d'enfants atteints de TSA (**Rossignol et al., 2014**).

Le mercure, le plomb et l'aluminium ont également été retrouvés dans les cheveux d'enfants autistes égyptiens avec des niveaux plus élevés par rapport aux témoins. Ces niveaux élevés sont dus à des contaminations au mercure suite à la consommation de poissons par les mères, à la résidence à proximité des stations d'essence et à l'utilisation de casseroles en aluminium, respectivement (**El-baz et al., 2015**).

Une récente étude a également démontré que l'utilisation de l'aluminium comme adjuvant dans les vaccins, constituerait un facteur de risque pour les TSA (**Sealey et al., 2016**).

III.2.2.2 Les infections et les inflammations dans les TSA

Gardener et son équipe ont prouvé qu'il existe une forte association entre les infections maternelles et la survenue de TSA, et ont même révélé qu'il existe une relation entre la saison ou le mois de naissance et les TSA tel que Mars et Août qui ont tous deux été suggérés comme des mois de naissance associés à un risque élevé de TSA (**Gardener et al., 2011**).

a. La grippe

Atladdottir et ses collaborateurs ont constaté que les mères infectées par la grippe sont plus susceptibles d'avoir des enfants autistes. De plus, la fièvre prolongée ainsi que l'utilisation d'antibiotiques pendant la grossesse augmenteraient le risque pour les TSA (**Atladdóttir et al., 2012**).

b. Les inflammations

La protéine C réactive (CRP) est un marqueur inflammatoire qui augmente en réponse à une infection ou à une inflammation. Une étude a révélé que l'augmentation des taux de CRP maternelle était significativement associée à l'autisme chez les descendants (**Brown et al., 2014**).

III.2.2.3 Exposition aux médicaments et aux produits chimiques pendant la grossesse

Les médicaments antiépileptiques sont parmi les tératogènes les plus fréquemment prescrits aux femmes en âge de procréer. D'autant plus que certains d'entre eux sont également utilisés comme stabilisateurs de l'humeur pour le traitement de patients psychiatriques. Certaines études démontrent que l'exposition prénatale à l'**acide valproïque** est associée à un risque élevé de TSA, en plus d'autres troubles du développement neurologique, en particulier dans le développement du langage (**Ornoy, 2009 ; Gentile, 2014**). En ce qui concerne l'exposition au **paracétamol**, une étude de Bauer et Kriebel a suggéré des corrélations positives entre la prévalence des TSA et l'utilisation du paracétamol pendant la grossesse (**Bauer et Kriebel, 2013**).

Il est à noter que tous les facteurs environnementaux ne sont pas discutés dans ce chapitre.

III.2.3 Autres facteurs de risque

Il existe d'autres facteurs qui peuvent être impliqués dans l'étiologie des TSA comme :

*Le faible poids de l'enfant à la naissance (**Gardener et al., 2011**).

*Le diabète maternelle (**Ornoy et al., 2015**).

*L'âge parental avancé (**Wu et al., 2017**).



Chapitre IV :
Approche clinique des TSA

IV.1 Outils de diagnostic

IV.1.1 Diagnostic clinique

À ce jour, il n'existe aucun marqueur biologique fiable ou d'imagerie permettant de diagnostiquer les TSA (**Riva et al., 2013**). Le diagnostic est donc exclusivement réalisé par une évaluation clinique des sujets et se fonde principalement sur des outils basés sur les critères du **DSM-IV** et la **CIM-10**, les plus utilisés sont :

* L'Entretien pour le Diagnostic de l'Autisme version Révisée en anglais l'**ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised)** : l'ADI-R est un entretien avec les parents (ou les personnes qui s'occupent de l'enfant). Les questions posées permettent de rechercher les symptômes des TSA dans les trois domaines : les interactions sociales, la communication et les comportements restreints stéréotypés et répétitifs. Ce type de diagnostic s'adresse à des enfants dont l'âge mental est supérieur à un an et demi (**Lord et al., 1994**). Cet outil a fait l'objet d'une traduction et d'une validation en population française (**Rogé et al., 2011**). Récemment, de nouveaux questionnaires ont été développés pour les jeunes enfants âgés de un à quatre ans, prenant en compte leur niveau de langage et ceci pour les besoins de la recherche (**Kim et Lord, 2012**).

* L'Echelle d'Observation pour le Diagnostic de l'Autisme en anglais l'**ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule -Generic)** : il s'agit d'un entretien avec l'enfant, qui comporte 4 modules (chaque module dure environ 30 min) permettant au clinicien d'évaluer les rapports sociaux, la communication, l'imagination ainsi que la présence de comportements stéréotypés et d'intérêts restreints chez l'enfant. Chaque module est adapté aux capacités et à l'âge du patient. Il est utilisable chez des enfants (à partir de 2 ans) ou des adultes de différents âges développementaux pouvant aller de l'absence de langage à la présence d'un langage complexe (**Lord et al., 2000**). Cette échelle a fait également l'objet d'une traduction et d'une validation en population française (**Rogé et al., 2009**).

L'utilisation de l'**ADI-R** en complémentarité de l'**ADOS-G** permet d'évaluer de manière plus fiable et plus précise le diagnostic de TSA que lorsque ils sont utilisés séparément (**Risi et al., 2006**).

IV.1.2 Diagnostic génétique

Parmi les techniques moléculaires utilisées pour la recherche de mutations impliquées dans les TSA, on compte :

***La CGH-array** qui est une méthode moléculaire, basée sur la comparaison quantitative entre un ADN de référence et celui d'un patient, qui peut explorer simultanément tout le génome afin de détecter les CNVs non visibles par d'autres techniques de cytogénétiques classiques (**Cappuccio et al., 2016**).

***Le séquençage d'exome**, une méthode qui cible uniquement un sous-ensemble du génome, souvent les parties codant des protéines. Cette technique est utilisée dans les TSA pour identifier des gènes candidats grâce à la détection de SNVs (**Griswold et al., 2015**).

IV.2 Signes cliniques

Dans le **DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000)**, la définition diagnostique de l'autisme était caractérisée par trois symptômes de base (triade autistique) : trouble de la réciprocité sociale, trouble du langage/de la communication et répertoire d'intérêts et d'activités restreint et répétitif.

Dans le **DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013)**, une nouvelle modification importante concernant les domaines touchés par le trouble a été établie, passant de trois domaines à deux (dyade autistique) à savoir (**Garcin et Moxness, 2014**):

A. Difficultés persistantes dans les domaines de la communication et des interactions sociales, ne pouvant être expliquées par d'autres retards de développement généraux, témoignées par les trois éléments suivants :

*Déficits de la **réciprocité sociale et émotionnelle** (par exemple; des déficits dans la conversation, des difficultés à partager des intérêts ou des émotions, impossibilité de faire débiter des interactions sociales, ou d'y répondre).

*Déficits dans la **communication non-verbale** (par exemple; des déficits dans la coordination des moyens de communication verbaux et non verbaux, dans l'intégration des moyens verbaux et non- verbaux au contexte, et dans l'utilisation et la compréhension du contact visuel, des gestuelles, de la posture, des expressions faciales).

*Déficits du **développement, du maintien et de la compréhension des relations** (par exemple; des difficultés à adapter son comportement à différents contextes sociaux, des difficultés à partager le jeu symbolique et imaginaire avec autrui ou à se faire des amis, absence de manifestation d'intérêt pour autrui).

B. La présence de comportements, d'intérêts ou d'activités à caractère restreint ou répétitif se manifestant par au moins deux des éléments suivants:

*Utilisation de **mouvements répétitifs/stéréotypés**, utilisation particulière du **langage** (écholalie, phrases idiosyncratiques, propos stéréotypés) et des **objets** (par exemple; alignement de jouets, rotation d'objets).

*Insistance sur **la similitude**, aux **routines et rituels verbaux ou non verbaux** (par exemple; détresse extrême face aux moindres changements, difficultés avec les transitions, pensées rigides, rituels de salutation figés, besoin de prendre les mêmes itinéraires ou insister pour manger la même nourriture tous les jours, etc...).

***Intérêts restreints, limités ou atypiques** quant à l'intensité et au type d'intérêt (par exemple; attachement excessif à un objet inhabituel, ou intérêts trop limités à certains sujets ou prenant une place très importante).

***Hyper ou hypo réactivité à des stimuli sensoriels** ou **intérêt inhabituel** envers des éléments sensoriels de l'environnement (par exemple ; indifférence à la douleur/température, réponse négative à certains sons ou textures, fascination pour les lumières ou objets qui tournent).

Selon les centres de prévention et de contrôle des maladies (**CDC**) des États-Unis, les troubles du spectre autistiques commencent avant l'âge de 3 ans et dure toute la vie de l'individu et la sévérité des symptômes et les comportements seront différents d'un enfant à un autre [[site2](#)].

IV.3 Pathologies associées

L'autisme est fréquemment associé à d'autres pathologies appelés alors comorbidités (présence d'un ou de plusieurs troubles associés à un trouble ou une maladie primaire).

(**Bauman, 2010**), parmi ces pathologies:

IV.3.1 La déficience intellectuelle

La déficience intellectuelle (**DI**) est une pathologie neurodéveloppementale extrêmement hétérogène définie par un score de quotient intellectuel (**QI**) inférieur à 70 (**QI** est le résultat d'un test psychométrique qui donne une indication de l'intelligence). Elle touche 2 % à 3 % de la population générale (**Daily et al., 2000**), et est présente chez 55% des autistes (**Charman et al., 2011**).

Selon le **DSM-5**, il existe 4 catégories de DI en fonction de la sévérité (**American Psychiatric Association, 2013**):

- La DI légère ($50-55 \leq \text{QI} < 70$). Les patients présentent des difficultés d'apprentissage scolaire mais peuvent avoir un travail à l'âge adulte.
- La DI modérée ($35-40 \leq \text{QI} < 50-55$). Les patients vont avoir des retards de développement. Cependant, ils pourront quand même acquérir une certaine autonomie, et pourront avoir un travail avec un soutien adapté.
- La DI sévère ($20-25 \leq \text{QI} < 35-40$). Les patients n'acquièrent presque pas d'autonomie.
- La DI profonde ($\text{QI} < 20-25$). Les patients présentent de grandes difficultés de mobilité et de communication.

Une étude indique qu'environ 30% des autistes ne présentent pas de DI, 30% ont une DI légère à modérée, et 40% ont une DI sévère à profonde (**Fombonne, 2003**).

IV.3.2 L'épilepsie

L'épilepsie est une atteinte neurologique caractérisée par une activité cérébrale excessive conduisant à des décharges électriques neuronales, détectables sur un électroencéphalogramme (EEG) et pouvant provoquer des convulsions. Son estimation chez les patients avec TSA varie, selon les auteurs, entre 5 et 46% (**Spence et Schneider, 2009**).

Globalement, on estime qu'environ 30 % des patients épileptiques ont un TSA (**Tuchman et Rapin, 2002**) et inversement, environ un tiers des patients avec TSA ont une épilepsie, contre environ 1,5 % dans la population générale (**Mouridsen et al., 1999 ; Mouridsen et al., 2011**).

IV.3.3 Les déficiences sensorielles

Des particularités sensorielles sont très fréquentes chez les jeunes enfants atteints de TSA, les plus communes sont les particularités auditives et notamment l'hypersensibilité auditive accompagnées de réactions étranges aux sons (le plus fréquent) ou d'une perte partielle ou totale d'audition, ainsi que l'hyposensibilité à la douleur et les hypersensibilités visuelle et tactile (**Klintwall et al., 2011**). En effet, il a été évalué une prévalence de déficience visuelle jusqu'à 11,1% des sujets autistes (**Fombonne, 2003**), et de déficience auditive, évaluée à 9,5% (perte auditive de légère à modérée dans 7,9% et perte auditive unilatérale dans 1,6%) (**Rosenhall et al., 1999**).

Les anomalies olfactives, moins facilement décelables que d'autres particularités sensorielles, semblent également présentes dans les TSA (**Boudjarane et al., 2017**).

IV.3.4 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes et/ou matinaux précoces) sont fréquents dans l'autisme. Ils sont rapportés par les parents chez 50 à 80% des enfants atteints de TSA (**Kotagal et Broomall, 2012**). Une autre étude incluant 3700 enfants dont 28 avec TSA a également mis en évidence une association entre les troubles du sommeil et les TSA observée chez les patients mais aussi en population générale (**Sivertsen et al, 2012**).

IV.3.5 Troubles alimentaires et digestifs

La sélectivité alimentaire est plus souvent observée chez les patients avec TSA (24,5%) (**Ibrahim et al., 2009**). La proportion de TSA semble élevée dans certains troubles du comportement alimentaires tels que l'anorexie (**Wentz et al., 2005**). Une étude portant sur 172 patients, 39 présentaient des troubles gastro-intestinaux, le plus fréquent étant la constipation (**Nikolov et al., 2009**).

IV.4 Traitement pharmacologique

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif de l'autisme et les méthodes en sont variées. Par ailleurs il est possible d'atténuer certains symptômes, en améliorant les comportements par exemple, ou en traitant les syndromes associés plutôt que les symptômes autistiques eux-mêmes (**Kumar et al., 2012**). Parmi Les composés pharmacologiques ayant démontré une relative efficacité :

-**Les neuroleptiques** (risperidone, aripiprazole), utilisés pour traiter les troubles psychiatriques associés aux TSA tels que l'anxiété, l'hyperactivité, l'agression ou encore les comportements répétés (**Hirsch et Pringsheim, 2016**).

- **Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)**, (fluoxétine, citalopram) qui réduisent les comportements stéréotypés et les symptômes obsessionnels (**Williams et al., 2013**).

-**La mélatonine**, une neurohormone impliquée dans le contrôle des cycles du sommeil et du rythme circadien, aide à réguler les troubles du sommeil fréquemment observés chez les individus atteints de TSA (**Goldman et al., 2014**).

-Des études ont également montré que l'administration intra-nasale d'**ocytocine** (une hormone synthétisée par l'hypothalamus et impliquée dans la régulation des émotions) améliore les comportements sociaux chez des patients avec TSA, à savoir une amélioration dans la prise de décision (**Andari et al., 2010**).

-Et enfin, les **bêtabloquants** agissant sur le système noradrénergique et les **benzodiazépines** (agonistes du neurotransmetteur inhibiteur acide γ -aminobutyrique ou GABA) qui d'après certaines études, stimulent le système GABAergique et conduisent à une amélioration globale des comportements autistiques (**Lemonnier et al., 2012 ; Hadjikhani et al., 2015**).

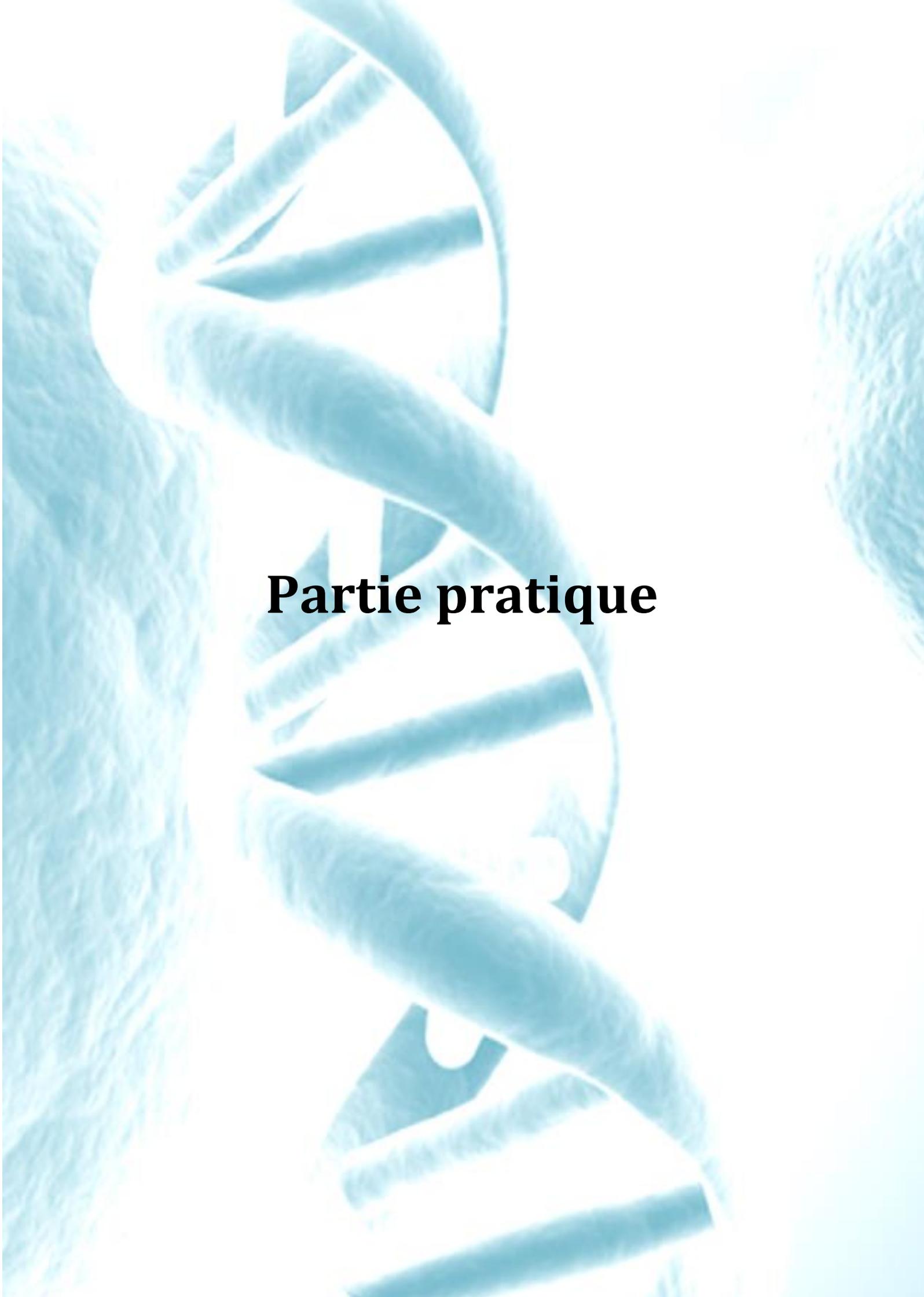
IV.5 Prise en charge

Actuellement, à l'échelle internationale, de nombreux programmes ont pour volonté de mettre en place une prise en charge pour les patients avec TSA. Parmi ces programmes, on retrouve [**Site3**]:

-La méthode de l'analyse appliquée du comportement (Applied Behavior Analysis, **ABA**), qui permet à l'enfant de mettre en place progressivement des compétences liées à l'autonomie, au langage réceptif, à l'imitation verbale et non verbale et d'établir les bases pour le jeu.

-Le programme de Traitement et éducation pour enfants avec autisme ou handicap de la communication **TEACCH** (Treatment and Education of Autistic and related Communication handicapped CHildren) qui a été créé en Caroline du Nord (Etats-Unis) en 1966, plutôt ciblé sur le développement de l'autonomie.

-Et le Système de communication par échange d'image **PECS** (Picture Exchange Communication System) qui propose des techniques permettant d'augmenter la communication des enfants ayant des troubles autistiques.



Partie pratique

1-Cadre d'étude

L'étude que nous avons menée a duré deux mois (février-mars de l'année 2017). Les informations recueillies sur les patients ont été élaborées à partir d'un questionnaire (annexe 1), provenant de plusieurs centres psychopédagogiques et d'associations de la Wilaya de Constantine, ces centres sont :

- Le centre psychopédagogique DAKSI 1(CPP1), et le centre psychopédagogique DAKSI 2 (CPP2)
- L'association Wafa de BAB-ELKANTARA, et l'association AL-HAYAT AMAL d'EL-KHROUB.

2-Population étudiée

Notre étude a porté sur 55 patients atteints de TSA dont : 39 de l'association **Wafa**, six du centre psychopédagogique **DAKSI 1**, cinq du centre psychopédagogique **DAKSI 2**, et cinq de l'association **AL-HAYAT AMAL**.

La démarche suivie dans notre étude, a pris en considération plusieurs paramètres afin de déterminer les facteurs ayant une influence sur l'apparition et l'évolution des troubles autistiques.

Parmi ces facteurs; l'âge et le sexe des patients, l'âge et le niveau socioculturel des parents, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les premières inquiétudes des parents, les premières inquiétudes des parents en fonction de leur niveau socioculturel, la présence ou non de déficience intellectuelle et le nombre de garçons et de filles présentant un autisme associé à une DI, le rang dans la fratrie, la périnatalité, le mode de vie, le diagnostic et l'évolution des troubles.

3-Analyse des données :

Les données recueillies ont été informatisées et traitées avec les deux logiciels SPSS et Excel.

1. Répartition selon l'âge

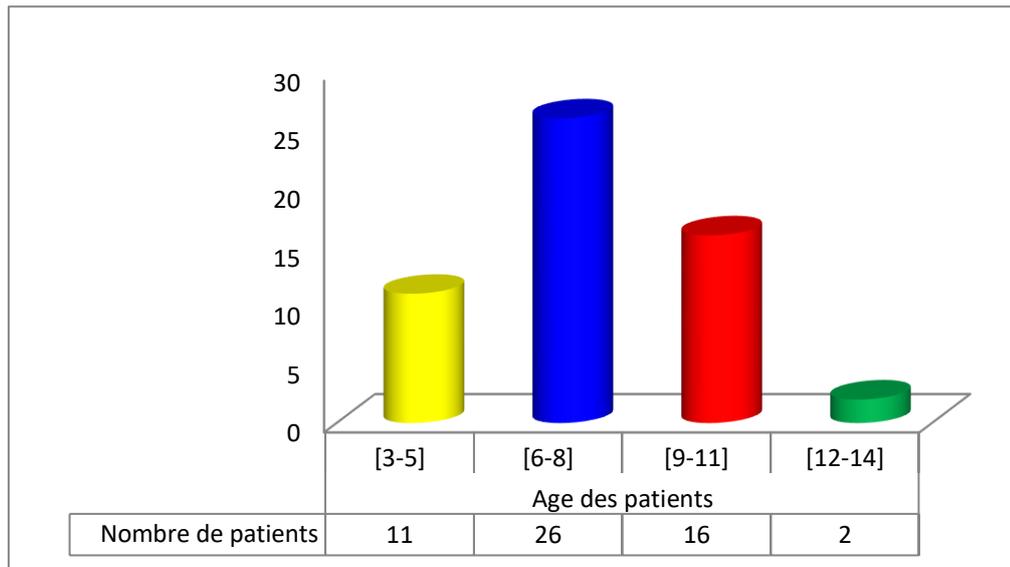


Figure 3: Répartition des malades selon les tranches d'âge.

Dans notre population (constituée de 55 patients), la répartition a été faite sur des tranches de 3 ans. L'âge moyen de notre échantillon est de 7 ± 2.36 avec des extrêmes de 4 à 13 ans.

2. Répartition selon le sexe

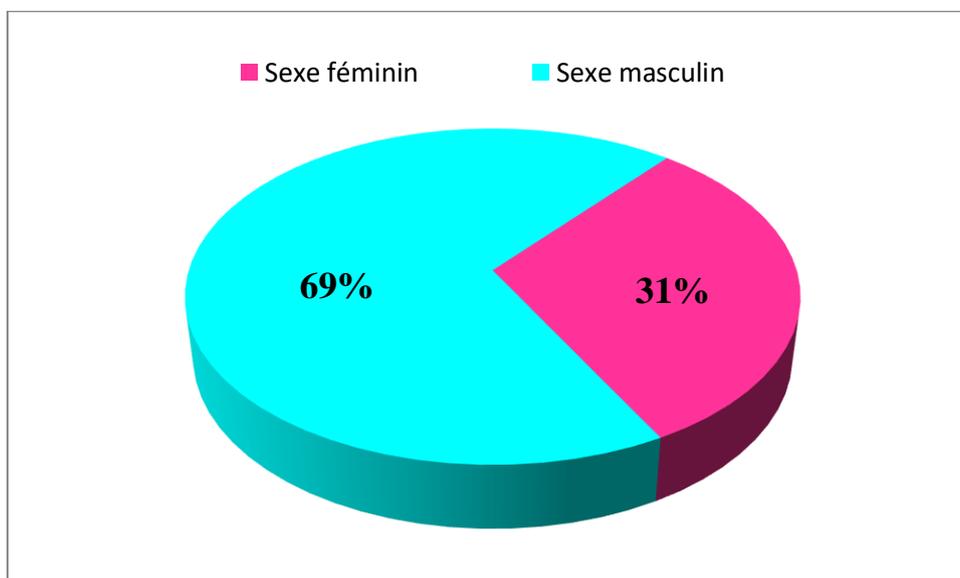


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe.

Les sujets atteints sont au nombre de 55 enfants, dont 38 garçons et 17 filles avec une prédominance masculine et un sex-ratio garçon/fille de 2,23 :1. Nos résultats convergent avec ceux de **Kim et al. (2011)**, **Zwaigenbaum et al. (2012)**, **Frazier et al. (2014)** et **Idring et al. (2015)** qui ont également trouvé une prédominance masculine avec des sex-ratios variant de 2 :1 à 7 :1.

Cette différence entre garçons filles peut être expliquée par plusieurs manières :

1. L'existence de plusieurs gènes sur le chromosome X à transmission récessive comme *NLGN3* et *NLGN4X* (**Werling et Geschwind, 2013b**), ainsi qu'un autre gène *NLGN4Y* situé sur le chromosome Y et impliqué dans les TSA (**Serajee et Mahbulul Huq, 2009**).
2. Les garçons sont plus sensibles à l'exposition aux polluants atmosphériques à la naissance, qui semblent être impliqués dans l'étiologie des TSA (**Roberts et al., 2013**).

3. Présence ou absence de déficience intellectuelle

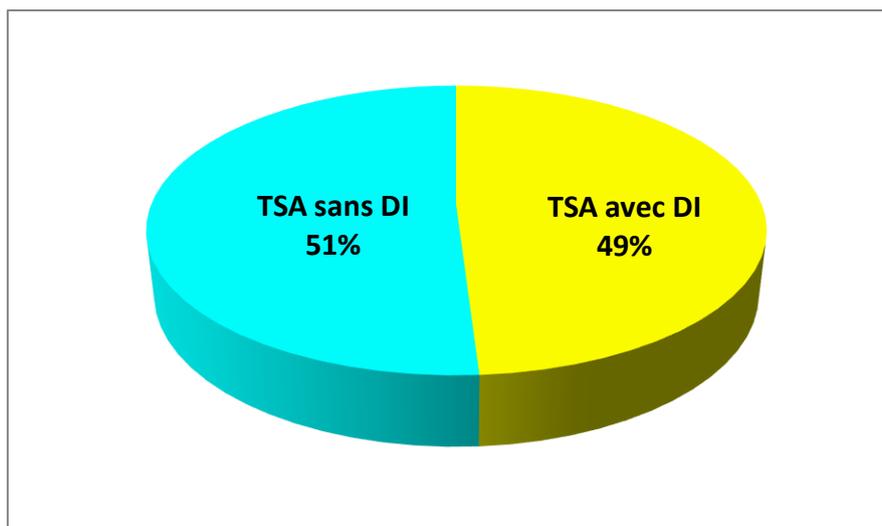


Figure 5 : Répartitions des patients en fonction de la déficience intellectuelle.

Une déficience intellectuelle est présente chez environ 50% des autistes de notre échantillon, cette fréquence est plutôt proche de celle retrouvée dans l'étude de **Charman et al. (2011)** où elle a été estimée à 55%.

4. Nombre de garçons et de filles présentant un autisme associé a une DI

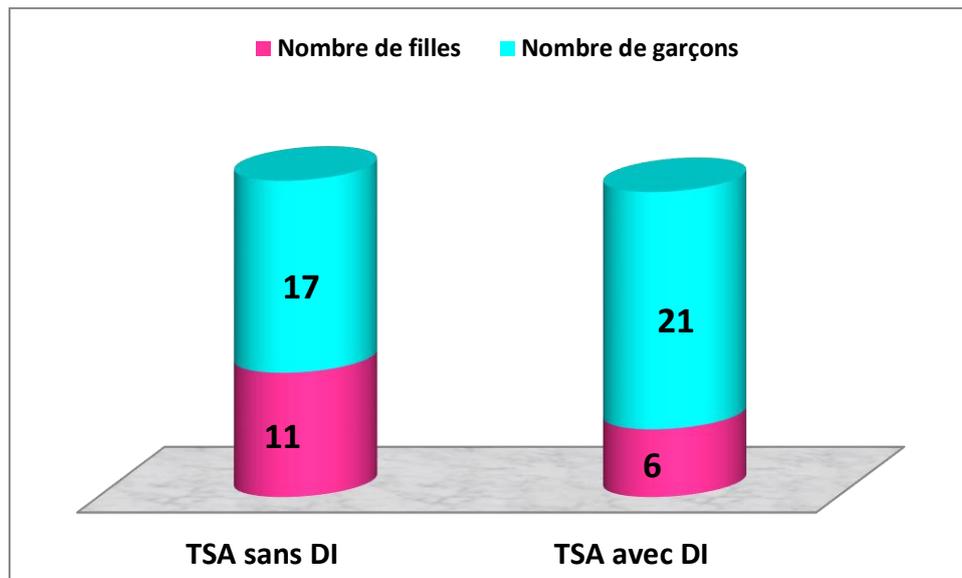


Figure 6 : Corrélation entre le sexe et l'autisme associé à une DI.

Le sex-ratio est plus élevé lorsque les TSA sont associés a une DI (3,5:1), et au contraire il est moins élevé en absence de DI (1,5 :1). Ces résultats sont en désaccord avec les travaux de **Yeargin-Allsopp et al. (2003)**, qui ont trouvé un sex-ratio de 2 :1 en présence de DI et 6 :1 en absence de DI. En revanche, ces mêmes résultats correspondent à ceux de **Pinborough-Zimmerman et al. (2011)**, qui ont affirmé que les garçons ont souvent un autisme associé à une DI.

5. Rang dans la fratrie

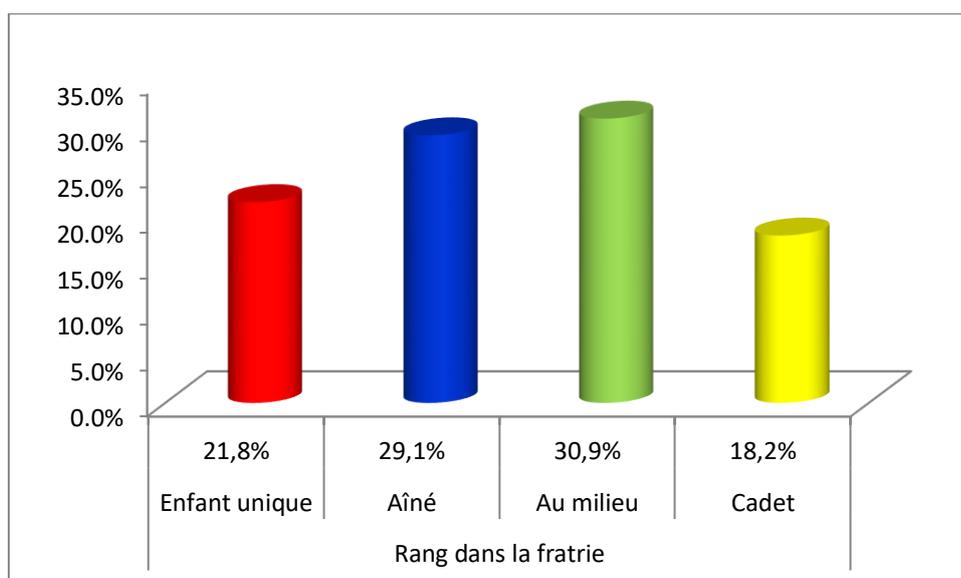


Figure 7 : Répartitions des patients selon le rang dans la fratrie.

L'histogramme ci-dessus, montre que les enfants aînés sont le plus souvent touchés par les TSA, et représentent environ 51% (21,8%+29,1%) suivie des enfants du milieu avec un pourcentage d'environ 31%. Cela est conforme avec les travaux de **Glasson et al. (2004)** et **Chaste et Leboyer (2012)**, dans lesquels les enfants premiers-nés, étaient les plus susceptibles d'être affectés par l'autisme, tandis qu'une autre étude de **Turner et al. (2011)** avait plutôt signalé que la catégorie présentant le plus de cas d'autisme, était celle des enfants du milieu. Les raisons pour expliquer de tels résultats restent encore mal connues.

6. Les antécédents médicaux personnels

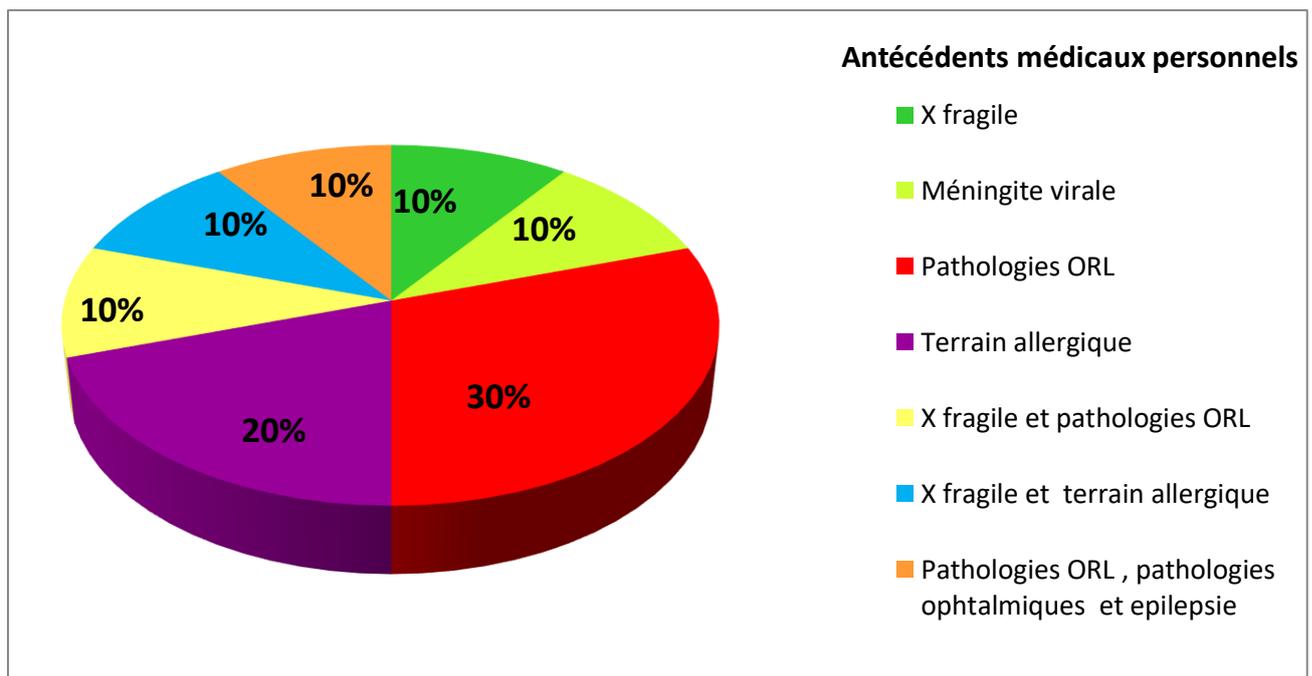


Figure 8: Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels.

Dans notre population, les pathologies les plus associées aux TSA, sont les pathologies ORL avec une fréquence de 50%, suivie de l'X fragile et les allergies avec 30% chacun, ainsi qu'une minorité de pathologies ophtalmiques (10%), de méningite virale (10%), et d'épilepsie (10%).

Ces résultats sont proches de ceux de :

-**Demopoulos et Lewine (2016)** qui ont rapporté une prévalence de 55% de déficience auditive chez des enfants autistes.

-**Boudjarane et al. (2017)** qui ont prouvé qu'une déficience olfactive peut être présente chez certains autistes.

-**Richards et al. (2015)** où la fréquence du FXS chez des autistes était de 22% environ.

-**Khakzad et al. (2012)** qui ont démontré que l'allergie alimentaire peut jouer un rôle dans l'autisme.

-**Fombonne (2003)** qui a trouvé une déficience visuelle chez 11.1% de patients autistes.

-**Spence et Schneider (2009)** qui ont estimé une prévalence d'épilepsie variant de 5 à 46% chez des enfants avec TSA,

7. L'âge des parents à la naissance de l'enfant malade

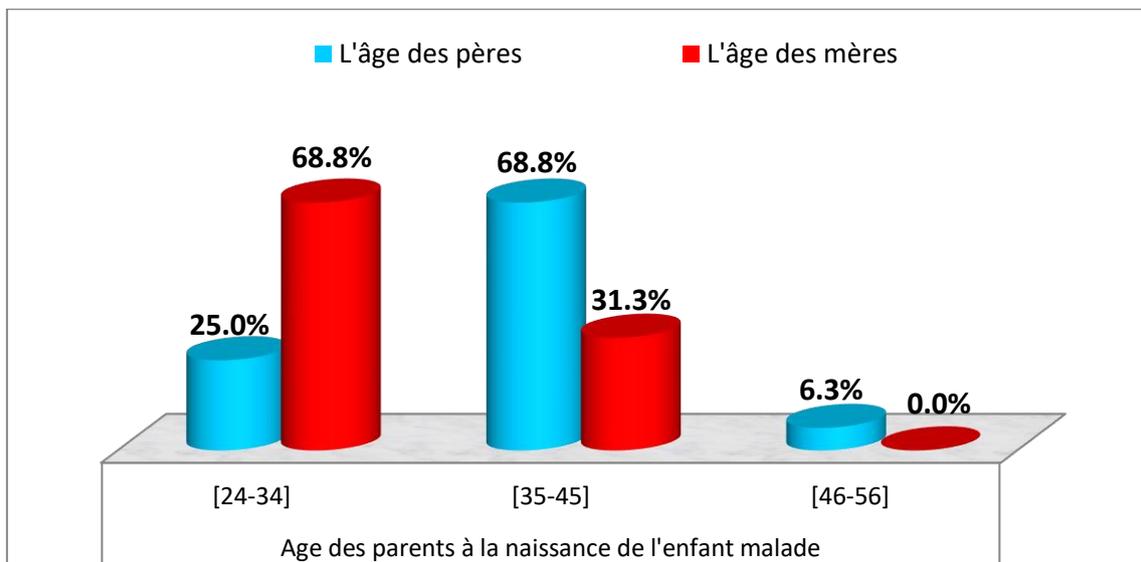


Figure 9 : Répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants.

Parmi les 55 patients, 16 parents seulement nous ont fourni leurs âges. Environ 75 % des pères et 31 % des mères ont un âge supérieur ou égal à 35 ans à la naissance de l'enfant atteint, avec une différence d'âge plus ou moins significative entre les parents. Nos résultats sont semblables à ceux d'**El-Baz et al. (2011)** et de **Wu et al. (2017)**, qui ont trouvé que l'âge parental avancé à la naissance de l'enfant, constituait un facteur de risque pour les TSA. Ces mêmes résultats étaient également conformes avec l'étude de **Sandin et al. (2016)**, qui ont prouvé que l'augmentation des TSA ne se limitait pas seulement à l'âge parental avancé, mais aussi à la différence d'âge entre eux.

Certaines études d'**O'Roak et al. (2012)** et **Sanders et al. (2012)** ont seulement décrit l'âge paternel avancé, comme un facteur de risque pour l'autisme alors que d'autres études de **King et al. (2009)** et **Sandin et al. (2012)** ont démontré que c'était plutôt l'âge avancé des mères qui était associé au risque élevé d'autisme.

Ces résultats, peuvent s'expliquer soit par des taux élevés de mutations *de novo* dans les spermatozoïdes des pères, qui doublent tous les 16.5 ans à cause de la nature du processus de spermatogenèse, qui implique un plus grand nombre de divisions cellulaires (Crow, 2000 ; Kong et al., 2012), soit aux changements chromosomiques et aux aneuploïdies fréquentes dans les ovocytes, qui constituent une cause non négligeable d'anomalies congénitales du développement chez les enfants de mamans âgées (Ginsburg et al., 2000 ; Martin, 2008).

8. Les premières inquiétudes des parents

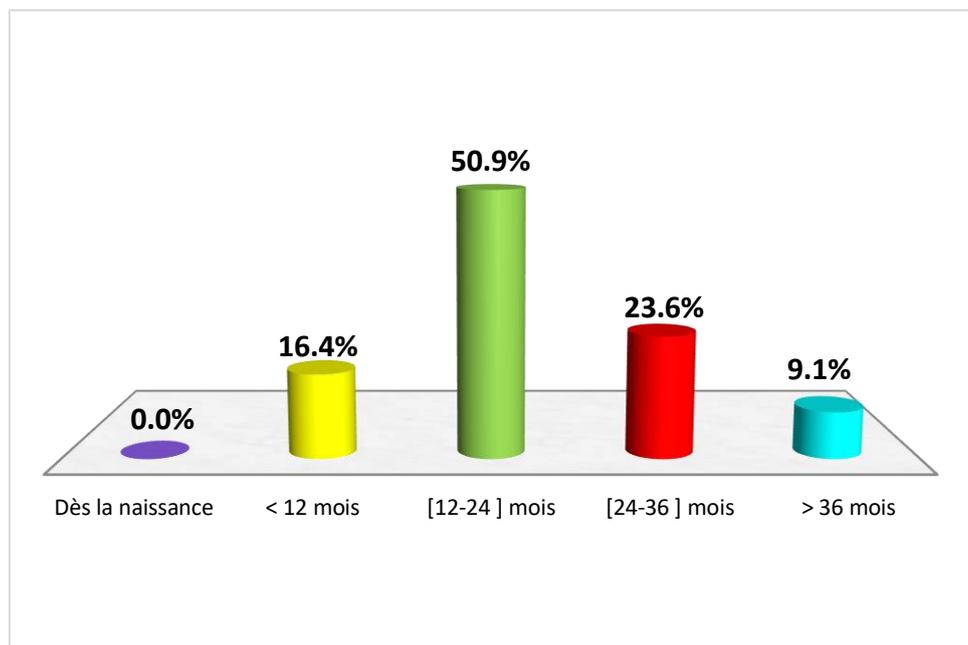


Figure 10 : Les premières inquiétudes des parents en fonction de l'âge de leur enfant.

Ces résultats indiquent qu'environ 51% des parents s'aperçoivent de l'attitude et des comportements étranges de leurs enfants à un âge compris entre 12 et 24 mois. C'est à ce stade là, que les parents commencent à appréhender la gravité du problème.

Ces données sont similaires à ceux de **Baghdadli et al., 2003** et **Malhi et Singhi, 2012**, qui ont trouvé que les parents d'enfants atteints de TSA commencent généralement à soupçonner des problèmes de développement chez leurs enfants entre 12 et 24 mois, puisque c'est à cet âge là que les enfants commencent à percevoir les choses autour d'eux, à découvrir et réagir à l'environnement immédiat qui les entourent.

9. Le niveau socioculturel des parents

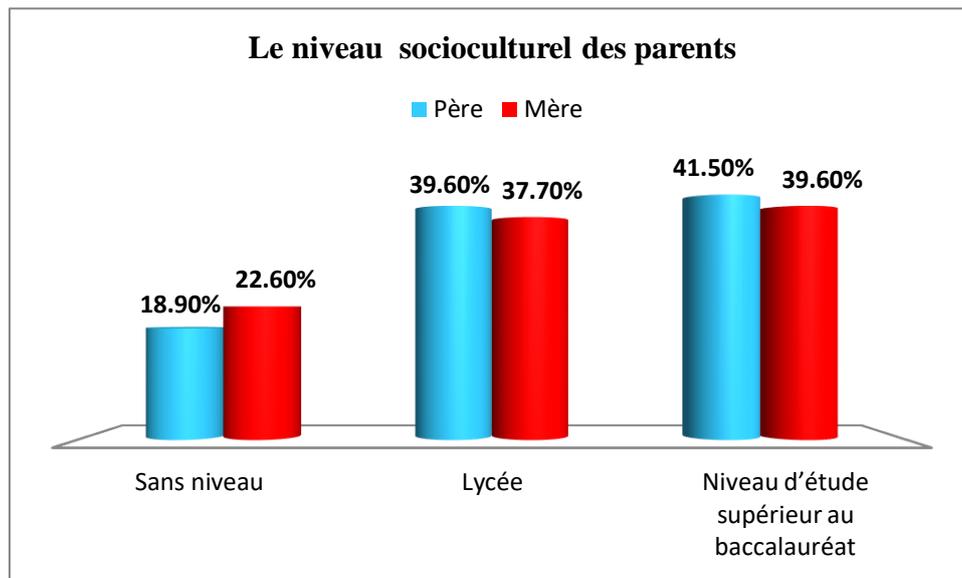


Figure 11: Niveau socioculturel des parents.

Nous constatons une légère différence du niveau culturel des parents d'enfants autistes, soit environ 40% des pères et 38% des mères ayant un niveau d'études secondaire et 42% des pères et 40% des mères ayant un niveau universitaire, ceci est plus ou moins concordant avec l'étude de **Van Meter et al. (2010)** qui d'après eux, les parents diplômés de l'université étaient plus susceptibles d'avoir des enfants autistes que ceux ayant des niveaux de scolarité inférieurs. Les différentes études que nous avons consultées n'expliquent pas les causes de ce phénomène.

Néanmoins et au titre des données statistiques, les enfants de parents instruits sont recensés, diagnostiqués et pris en charge dans les centres psychopédagogiques spécialisés contrairement à ceux des parents dont le niveau d'instruction est moyen. Ce qui rend les études de cas d'autisme difficile à Constantine.

10. Les premières inquiétudes des parents en fonction de leur niveau socioculturel

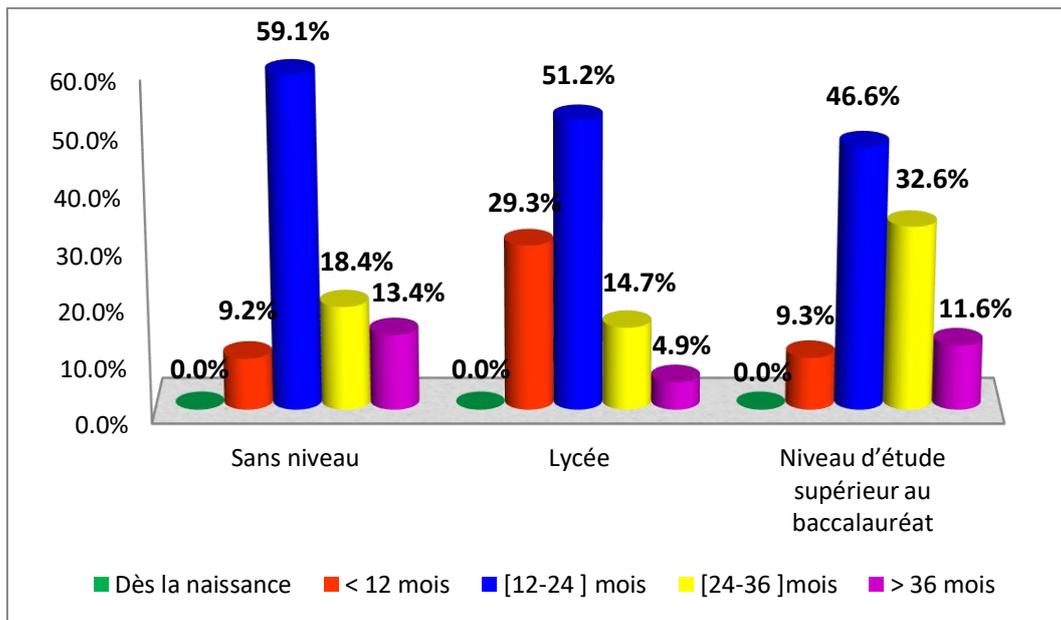


Figure 12 : Corrélation entre le niveau socioculturel des parents et leurs premières inquiétudes.

Nous pouvons voir d'après l'histogramme ci-dessus, que les parents ayant un niveau d'études très bas, sont ceux qui détectent les signes évocateurs d'autisme à un âge précoce (<12 mois pour ceux ayant un niveau secondaire et entre 12-24 mois pour ceux ayant un niveau primaire), par rapport aux parents ayant des niveaux d'études supérieurs au baccalauréat. Cela est peut-être dû, au fait que les parents ayant des diplômes inférieurs au baccalauréat ou n'ayant aucun diplôme, sont continuellement présents avec leurs enfants. Contrairement à ceux ayant un niveau de scolarité supérieur et qui pour des raisons professionnelles, se retrouvent dans l'obligation de mettre leurs enfants dans des crèches ou chez des nourrices.

11. La périnatalité

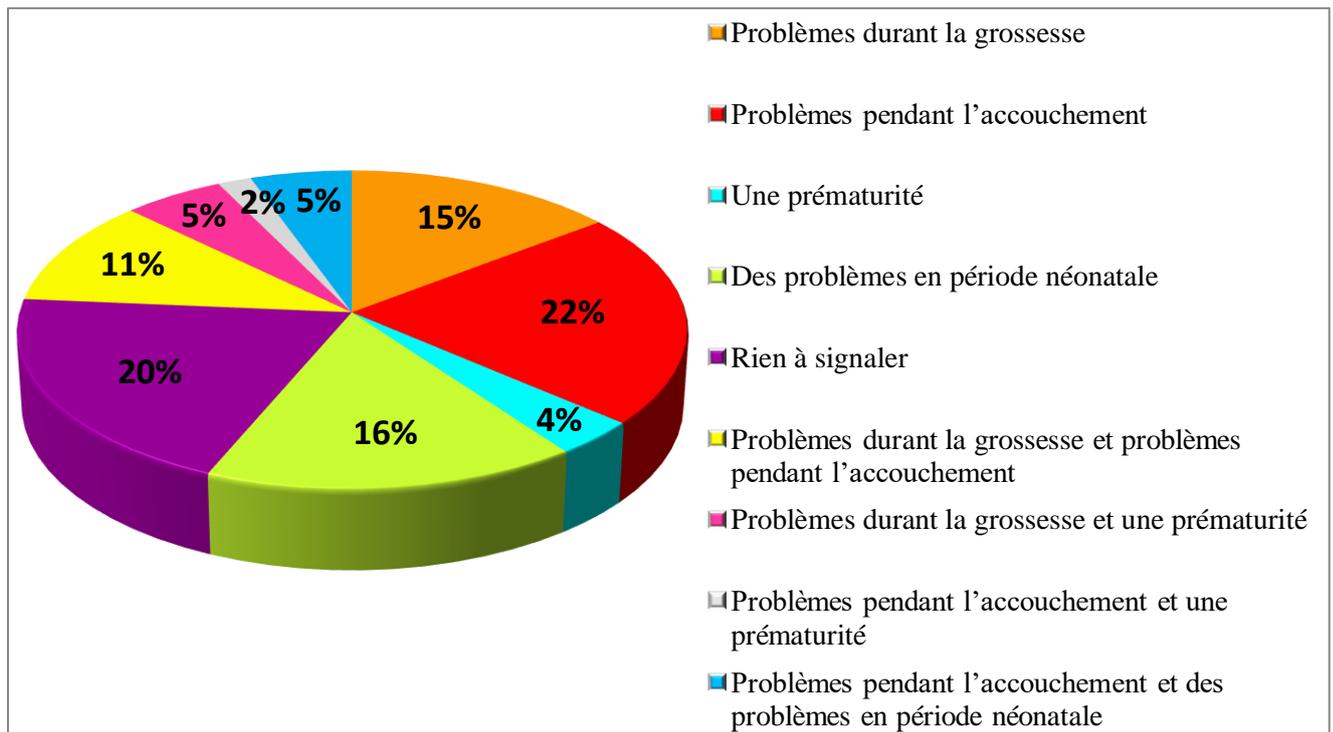


Figure 13 : Autisme et problèmes pendant et après la grossesse.

Nous avons constaté que les problèmes les plus rencontrés pendant la grossesse dans notre population étudiée sont :

- les problèmes dus à une extraction par césarienne sur souffrance fœtale aigüe ou un trouble du rythme cardiaque pour 40% des cas et 31% en période prénatale.
- les problèmes en période néonatale, conséquences d'une prématurité, d'une souffrance fœtale aigüe, d'une infection ou d'une épilepsie pour 21% des cas.

Nous remarquons que même en l'absence de problèmes prénatals ou néonataux (chez 20% des cas), cela n'élimine pas le risque d'autisme.

Plusieurs études de **Glasson et al. (2004)**, **El-Baz et al. (2011)**, **Gardener et al. (2011)** et **Hadjkacem et al. (2016)**, ont montré que les complications obstétricales, notamment la prématurité, et l'accouchement par césarienne, et les problèmes néonataux à savoir le faible poids à la naissance, peuvent être liés à un risque d'autisme.

12. Les antécédents médicaux familiaux

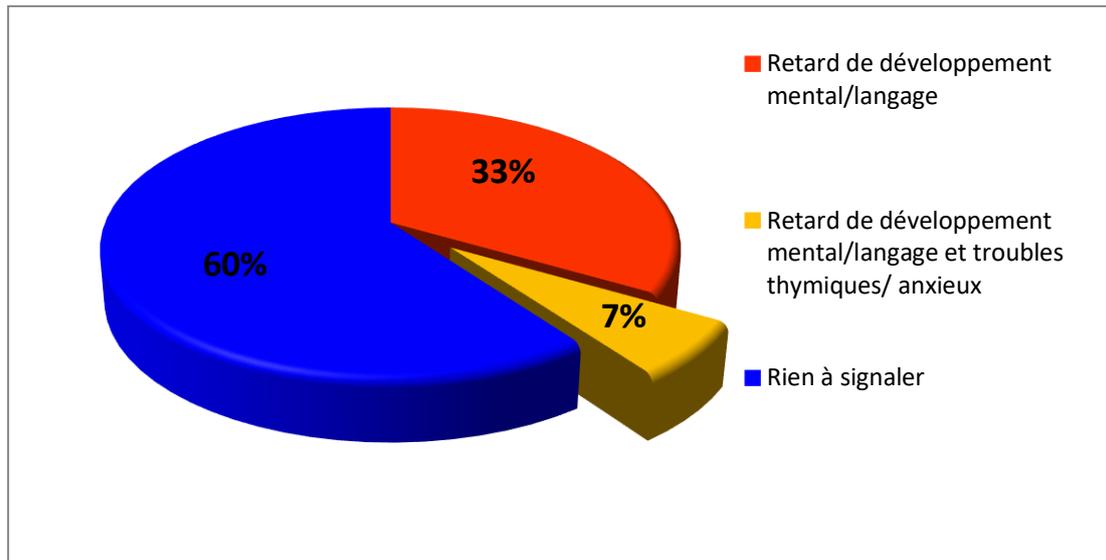


Figure 14 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux familiaux.

Sur 16 des 55 patients, 40% ont au moins un membre dans la famille présentant un retard de développement mental ou de langage et 7% présentant des troubles thymiques ou anxieux.

13. Mode de vie

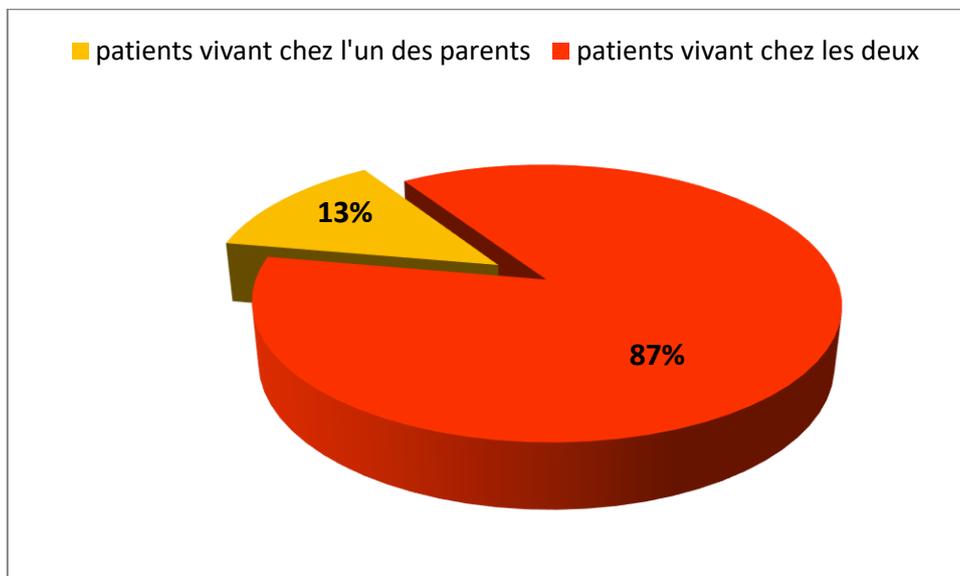


Figure 15 : Répartition des patients en fonction de leur mode de vie.

13% des enfants de notre échantillon ont des parents séparés, et vivent chez l'un d'entre eux. En effet le fait d'avoir un enfant autiste au sein du couple entraîne un certain nombre de problèmes conduisant parfois jusqu'au divorce. Cette constatation est soutenue par l'étude de **Hartley et al. (2010)**, qui avaient rapporté un taux élevé de divorce (24%) chez les parents d'enfants autistes.

14. Diagnostic

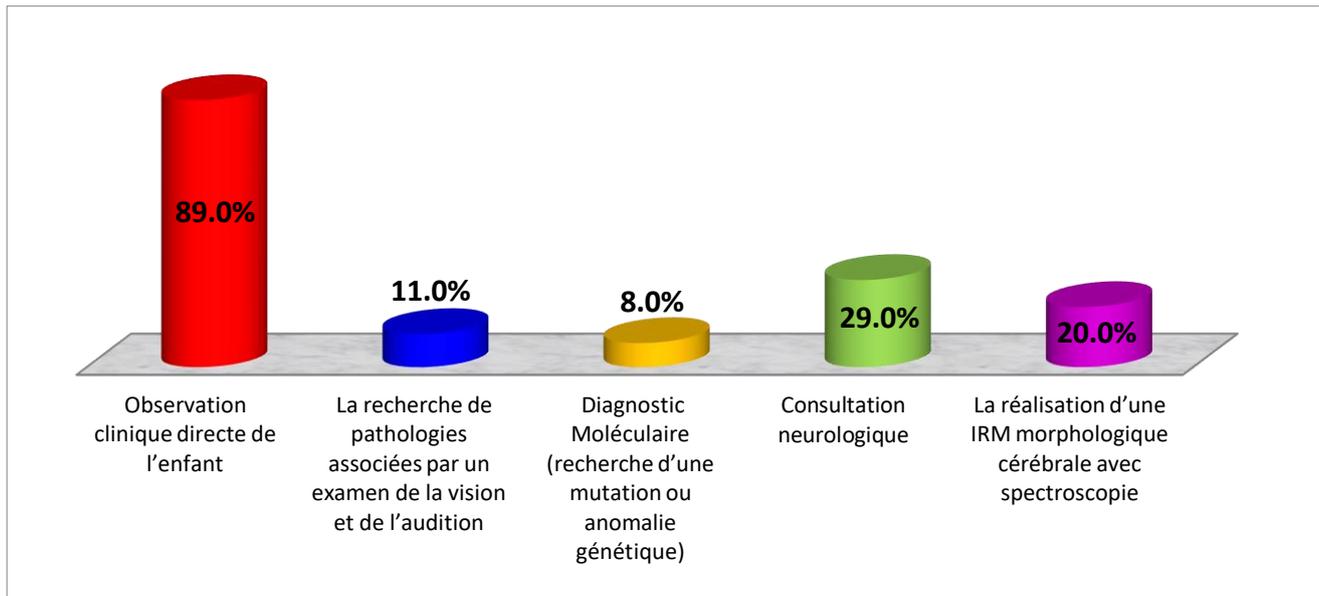


Figure 16 : Répartition des patients en fonction du diagnostic reçu.

Le diagnostic est basé sur une observation clinique directe de l'enfant chez environ 90% des patients de notre échantillon, une consultation neurologique chez 29% d'entre eux, pour le reste 20% ont été diagnostiqués autistes par la réalisation d'une IRM cérébrale, 11% par la recherche de pathologies associées et 8% seulement par un diagnostic moléculaire.

15. Prise en charge et évolution :

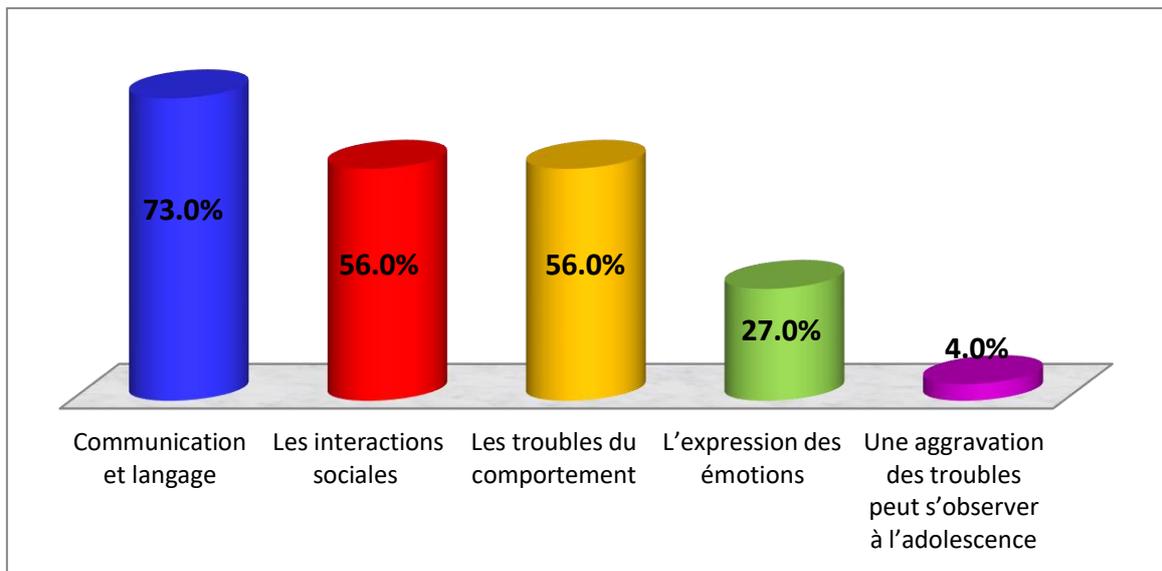


Figure 17 : Répartition des patients selon l'amélioration de plusieurs domaines dans la maladie.

Une évolution dans plusieurs domaines a été notée chez les patients de notre échantillon, en particulier dans la communication et le langage (73%), également dans les interactions sociales et les troubles du comportement avec 56% chacun. Aucun patient ne semble être entièrement guéri de l'autisme mais d'après ces résultats, on pourrait dire qu'il y'a une nette amélioration dans certains domaines.



Conclusion et perspectives

L'autisme ou les troubles du spectre autistiques constituent un véritable problème de santé publique et sociologique. Il est très intéressant de réaliser des travaux de recherche sur les différentes causes (génétique et environnementaux) et conséquences de cette maladie afin de contribuer à modifier le regard de l'opinion publique sur ce handicap et de trouver d'éventuelles solutions thérapeutiques à cette maladie.

Après le travail de recherche de Mme BENMOSTEFA Aicha Zoubeida réalisé à Annaba, c'est la première fois qu'une étude descriptive est réalisée sur cette maladie ici à Constantine. L'étude statistique de notre population, composée de 55 patients (38 garçons et 17 filles), a montré une prédominance masculine et une déficience intellectuelle chez la moitié des patients. Le nombre de garçons s'accroît lorsque l'autisme est associé à une déficience intellectuelle. Par ailleurs ce handicap touche surtout les enfants aînés avec une fréquence de 51% et est remarqué par les parents lorsque l'enfant a un âge compris entre 12 et 24 mois. Nous avons également constaté que la plupart des enfants présentaient, en plus de l'autisme d'autres pathologies (des pathologies ORL chez 50% d'entre eux).

Nos résultats nous ont également permis de déterminer certains facteurs dominants qui augmenteraient le risque d'autisme, à savoir l'âge avancé des parents à la conception de l'enfant (>35 ans) et les problèmes liés à la grossesse pour 40% des mères. Toutefois, ce problème peut engendrer des conflits au sein du couple.

Néanmoins la faible taille de l'échantillon et les difficultés retrouvées dans le recueil des données, et les entraves d'ordre bureaucratique ne permettent pas d'avoir des résultats fiables. Pour cela nous suggérons en perspectives :

- l'élargissement de la taille de l'échantillon
- la mise en place d'un diagnostic génétique pour un dépistage précoce et plus fiable de la maladie.
- la multiplication des structures adaptées avec un encadrement pluridisciplinaire spécialisé
- la création de plus d'associations de parents pour une meilleure sensibilisation et une meilleure prise en charge.
- un contact permanent des parents avec les professionnels pour permettre une continuité dans le travail déjà accompli au sein des centres en vue d'une amélioration de l'état de l'enfant et son intégration graduelle dans la société.

Références bibliographique

- 1- Abecasis, G.R., Auton, A., Brooks, L.D., Durbin, R.M., Gibbs, R.A., Hurles, M.E., et McVean, G.A. (2010).** A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 467, 1061–1073.
- 2-Abramowicz, A., et Gos, M. (2014).** Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev Period Med* 18, 297–306.
- 3-American Psychiatric Association (1968).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Second Edition, (DSM-II) (Washington, D.C: American Psychiatric Publishing).
- 4-American Psychiatric Association (1980).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, (DSM-III) (Washington, D.C: American Psychiatric Publishing).
- 5-American Psychiatric Association (2000).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (Arlington, VA: American Psychiatric Publishing).
- 6-American Psychiatric Association (2013).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (DSM-5) (Washington, D.C: American Psychiatric Publishing).
- 7-Amir, R.E., et Zoghbi, H.Y. (2000).** Rett syndrome: methyl-CpG-binding protein 2 mutations and phenotype-genotype correlations. *Am. J. Med. Genet.* 97, 147–152.
- 8-Andari, E., Duhamel, J.-R., Zalla, T., Herbrecht, E., Leboyer, M., et Sirigu, A. (2010).** Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 4389–4394.
- 9-Asperger, H. (1944).** Die «autistischen Psychopathen» im Kindersalter. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten* 117, 76–136.
- 10-Atladóttir, H.Ó., Henriksen, T.B., Schendel, D.E., et Parner, E.T. (2012).** Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics* 130, e1447-1454.

- 11-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators, et Centers for Disease Control and Prevention (2012).** Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 sites, United States, 2008. *MMWR Surveill Summ* 61, 1–19.
- 12-Baghdadli, A., Picot, M.C., Pascal, C., Pry, R., et Aussilloux, C. (2003).** Relationship between age of recognition of first disturbances and severity in young children with autism. *European Child & Adolescent Psychiatry* 12, 122–127.
- 13-Baieli, S., Pavone, L., Meli, C., Fiumara, A., et Coleman, M. (2003).** Autism and phenylketonuria. *J Autism Dev Disord* 33, 201–204.
- 14-Bassell, G.J., et Gross, C. (2008).** Reducing glutamate signaling pays off in fragile X. *Nat. Med.* 14, 249–250.
- 15-Bauer, A.Z., et Kriebel, D. (2013).** Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health* 12, 41.
- 16-Bauman, M.L. (2010).** Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics* 7, 320–327.
- 17-Benayed, R., Choi, J., Matteson, P.G., Gharani, N., Kamdar, S., Brzustowicz, L.M., et Millonig, J.H. (2009).** Autism Associated Haplotype Affects the Regulation of the Homeobox Gene, ENGRAILED 2. *Biol Psychiatry* 66, 911–917.
- 18-Betancur, C. (2011).** Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 1380, 42–77.
- 19-Bettelheim, B. (1967).** *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of the self.* The Free Press New York.
- 20-Bhakar, A.L., Dölen, G., et Bear, M.F. (2012).** The Pathophysiology of Fragile X (and What It Teaches Us about Synapses). *Annu Rev Neurosci* 35, 417–443.
- 21-Boudjarane, M.A., Grandgeorge, M., Marianowski, R., Misery, L., et Lemonnier, É. (2017).** Perception of odors and tastes in autism spectrum disorders: A systematic review of assessments. *Autism Res.*

- 22-Boyd, K.P., Korf, B.R., et Theos, A. (2009).** Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* *61*, 1–16.
- 23-Brown, A.S., Sourander, A., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I.W., Sundvall, J., et Surcel, H.-M. (2014).** Elevated maternal C-reactive protein and autism in a national birth cohort. *Mol. Psychiatry* *19*, 259–264.
- 24-Buiting, K., Williams, C., et Horsthemke, B. (2016).** Angelman syndrome - insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* *12*, 584–593.
- 25-Cappuccio, G., Vitiello, F., Casertano, A., Fontana, P., Genesio, R., Bruzzese, D., Ginocchio, V.M., Mormile, A., Nitsch, L., Andria, G., et al. (2016).** New insights in the interpretation of array-CGH: autism spectrum disorder and positive family history for intellectual disability predict the detection of pathogenic variants. *Ital J Pediatr* *42*.
- 26-Charman, T., Pickles, A., Simonoff, E., Chandler, S., Loucas, T., et Baird, G. (2011).** IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med* *41*, 619–627.
- 27-Chaste, P., et Leboyer, M. (2012).** Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* *14*, 281–292.
- 28-Chen, C.-H., Huang, C.-C., Cheng, M.-C., Chiu, Y.-N., Tsai, W.-C., Wu, Y.-Y., Liu, S.-K., et Gau, S.S.-F. (2014).** Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders. *Mol Autism* *5*, 36.
- 29-Cheng, N., Rho, J.M., et Masino, S.A. (2017).** Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Front Mol Neurosci* *10*.
- 30-Cheon, C.K. (2016).** Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* *21*, 126–135.
- 31-Christian, S.L., Fantes, J.A., Mewborn, S.K., Huang, B., et Ledbetter, D.H. (1999).** Large genomic duplicons map to sites of instability in the Prader-Willi/Angelman syndrome chromosome region (15q11-q13). *Hum. Mol. Genet.* *8*, 1025–1037.

- 32-Constantino, J.N., Todorov, A., Hilton, C., Law, P., Zhang, Y., Molloy, E., Fitzgerald, R., et Geschwind, D. (2013).** Autism recurrence in half siblings: strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD. *Mol. Psychiatry* *18*, 137–138.
- 33-Contejean, Y., et Doyen, C. (2012).** Regards périphériques sur l'autisme: Evaluer pour mieux accompagner (Lavoisier).
- 34-Crider, A., Thakkar, R., Ahmed, A.O., et Pillai, A. (2014).** Dysregulation of estrogen receptor beta (ER β), aromatase (CYP19A1), and ER co-activators in the middle frontal gyrus of autism spectrum disorder subjects. *Mol Autism* *5*, 46.
- 35-Crow, J.F. (2000).** The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat. Rev. Genet.* *1*, 40–47.
- 36-Curran, M.P. (2012).** Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Paediatr Drugs* *14*, 51–60.
- 37-Daily, D.K., Ardinger, H.H., et Holmes, G.E. (2000).** Identification and evaluation of mental retardation. *Am Fam Physician* *61*, 1059–1067, 1070.
- 38-Demopoulos, C., et Lewine, J.D. (2016).** Audiometric Profiles in Autism Spectrum Disorders: Does Subclinical Hearing Loss Impact Communication? *Autism Res* *9*, 107–120.
- 39-Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators, et Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014).** Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* *63*, 1–21.
- 40-Devlin, B., et Scherer, S.W. (2012).** Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Current Opinion in Genetics & Development* *22*, 229–237.
- 41-Durand, C.M., Betancur, C., Boeckers, T.M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., Nygren, G., Rastam, M., Gillberg, I.C., Anckarsäter, H., et al. (2007).** Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet* *39*, 25–27.

- 42-Ehrhart, F., Coort, S.L.M., Cirillo, E., Smeets, E., Evelo, C.T., et Curfs, L.M.G. (2016).** Rett syndrome – biological pathways leading from MECP2 to disorder phenotypes. *Orphanet J Rare Dis* 11.
- 43-El-Baz, F., Ismael, N.A., et El-Din, S.M.N. (2011).** Risk factors for autism: An Egyptian study. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 12, 31–38.
- 44-El-baz, F.E.B., Zaky, E.A., El-Sayed, A.B., Elhossieny, R.M., Zahra, S.S., Salah Eldin, W., Youssef, W.Y., Khaled, R.A., et Youssef, A.M. (2015).** Assessment of Hair Aluminum, Lead, and Mercury in a Sample of Autistic Egyptian Children: Environmental Risk Factors of Heavy Metals in Autism. *Behav Neurol* 2015.
- 45-Feuk, L., Carson, A.R., et Scherer, S.W. (2006).** Structural variation in the human genome. *Nature Reviews Genetics* 7, 85–97.
- 46-Folstein, S., et Rutter, M. (1977).** Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18, 297–321.
- 47-Fombonne, E. (2003).** Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 33, 365–382.
- 48-Fombonne, E. (2009).** Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr. Res.* 65, 591–598.
- 49-Frazier, T.W., Georgiades, S., Bishop, S.L., et Hardan, A.Y. (2014).** Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53, 329-340.e1-3.
- 50-Freitag, C.M. (2007).** The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol. Psychiatry* 12, 2–22.
- 51-Frye, R.E., Melnyk, S., et Macfabe, D.F. (2013).** Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry* 3, e220.
- 52-Garcin, N., et Moxness, K. (2014).** Traduction Maison, inédite, des critères diagnostic du Trouble du spectre de l'autisme au DSM-5.

- 53-Gardener, H., Spiegelman, D., et Buka, S.L. (2009).** Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* *195*, 7–14.
- 54-Gardener, H., Spiegelman, D., et Buka, S.L. (2011).** Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* *128*, 344–355.
- 55-Geier, D.A., Kern, J.K., King, P.G., Sykes, L.K., et Geier, M.R. (2012).** An evaluation of the role and treatment of elevated male hormones in autism spectrum disorders. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* *72*, 1–17.
- 56-Gentile, S. (2014).** Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr* *19*, 305–315.
- 57-Ghaziuddin, M., et Al-Owain, M. (2013).** Autism spectrum disorders and inborn errors of metabolism: an update. *Pediatr. Neurol.* *49*, 232–236.
- 58-Ginsburg, C., Fokstuen, S., et Schinzel, A. (2000).** The contribution of uniparental disomy to congenital development defects in children born to mothers at advanced childbearing age. *Am. J. Med. Genet.* *95*, 454–460.
- 59-Glasson, E.J., Bower, C., Petterson, B., de Klerk, N., Chaney, G., et Hallmayer, J.F. (2004).** Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch. Gen. Psychiatry* *61*, 618–627.
- 60-Goldman, S.E., Adkins, K.W., Calcutt, M.W., Carter, M.D., Goodpaster, R.L., Wang, L., Shi, Y., Burgess, H.J., Hachey, D.L., et Malow, B.A. (2014).** Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord* *44*, 2525–2535.
- 61-Griswold, A.J., Dueker, N.D., Van Booven, D., Rantus, J.A., Jaworski, J.M., Slifer, S.H., Schmidt, M.A., Hulme, W., Konidari, I., Whitehead, P.L., et al. (2015).** Targeted massively parallel sequencing of autism spectrum disorder-associated genes in a case control cohort reveals rare loss-of-function risk variants. *Mol Autism* *6*.
- 62-Gu, W., Zhang, F., et Lupski, J.R. (2008).** Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics* *1*, 4.

- 63-Hadjikhani, N., Zürcher, N.R., Rogier, O., Ruest, T., Hippolyte, L., Ben-Ari, Y., et Lemonnier, E. (2015).** Improving emotional face perception in autism with diuretic bumetanide: a proof-of-concept behavioral and functional brain imaging pilot study. *Autism* 19, 149–157.
- 64-Hadjkacem, I., Ayadi, H., Turki, M., Yaich, S., Khemekhem, K., Walha, A., Cherif, L., Moalla, Y., Ghribi, F., Hadjkacem, I., et al. (2016).** Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *Jornal de Pediatria* 92, 595–601.
- 65-Hamza, M., Halayem, S., Mrad, R., Bourgou, S., Charfi, F., et Belhadj, A. (2016).** [Epigenetics' implication in autism spectrum disorders: A review]. *Encephale*.
- 66-Hartley, S.L., Barker, E.T., Seltzer, M.M., Floyd, F., Greenberg, J., Orsmond, G., et Bolt, D. (2010).** The Relative Risk and Timing of Divorce in Families of Children with an Autism Spectrum Disorder. *J Fam Psychol* 24, 449–457.
- 67-Héron, B., Mikaeloff, Y., Froissart, R., Caridade, G., Maire, I., Caillaud, C., Levade, T., Chabrol, B., Feillet, F., Ogier, H., et al. (2011).** Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am. J. Med. Genet. A* 155A, 58–68.
- 68-Hirsch, L.E., et Pringsheim, T. (2016).** Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* CD009043.
- 69-Hochmann, J., et Misès, R. (2009).** Histoire de l'autisme : De l'enfant sauvage aux troubles envahissants du développement (Paris: Editions Odile Jacob).
- 70-Hochstenbach, R., Poot, M., Nijman, I.J., Renkens, I., Duran, K.J., Van't Slot, R., van Binsbergen, E., van der Zwaag, B., Vogel, M.J., Terhal, P.A., et al. (2012).** Discovery of variants unmasked by hemizygous deletions. *Eur. J. Hum. Genet.* 20, 748–753.
- 71-Iafrate, A.J., Feuk, L., Rivera, M.N., Listewnik, M.L., Donahoe, P.K., Qi, Y., Scherer, S.W., et Lee, C. (2004).** Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat. Genet.* 36, 949–951.

- 72-Ibrahim, S.H., Voigt, R.G., Katusic, S.K., Weaver, A.L., et Barbaresi, W.J. (2009).** Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics* 124, 680–686.
- 73-Idring, S., Lundberg, M., Sturm, H., Dalman, C., Gumpert, C., Rai, D., Lee, B.K., et Magnusson, C. (2015).** Changes in prevalence of autism spectrum disorders in 2001-2011: findings from the Stockholm youth cohort. *J Autism Dev Disord* 45, 1766–1773.
- 74-Jacquemont, M.-L., Sanlaville, D., Redon, R., Raoul, O., Cormier-Daire, V., Lyonnet, S., Amiel, J., Merrer, M.L., Heron, D., Blois, M.-C. de, et al. (2006).** Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *Journal of Medical Genetics* 43, 843–849.
- 75-Jacquemont, S., Coe, B.P., Hersch, M., Duyzend, M.H., Krumm, N., Bergmann, S., Beckmann, J.S., Rosenfeld, J.A., et Eichler, E.E. (2014).** A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 94, 415–425.
- 76-Jamain, S., Betancur, C., Giros, B., Leboyer, M., et Bourgeron, T. (2003a).** La génétique de l'autisme. *ms* 19, 1081–1090.
- 77-Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I.C., Söderström, H., Giros, B., Leboyer, M., Gillberg, C., et al. (2003b).** Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34, 27–29.
- 78-James, S.J., Shpyleva, S., Melnyk, S., Pavliv, O., et Pogribny, I.P. (2013).** Complex epigenetic regulation of Engrailed-2 (EN-2) homeobox gene in the autism cerebellum. *Transl Psychiatry* 3, e232.
- 79-Jiang, Y., Yuen, R.K.C., Jin, X., Wang, M., Chen, N., Wu, X., Ju, J., Mei, J., Shi, Y., He, M., et al. (2013).** Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *Am. J. Hum. Genet.* 93, 249–263.

- 80-Joncquel-Chevalier Curt, M., Voicu, P.-M., Fontaine, M., Dessein, A.-F., Porchet, N., Mention-Mulliez, K., Dobbelaere, D., Soto-Ares, G., Cheillan, D., et Vamecq, J. (2015).** Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie* 119, 146–165.
- 81-Kalkbrenner, A.E., Braun, J.M., Durkin, M.S., Maenner, M.J., Cunniff, C., Lee, L.-C., Pettygrove, S., Nicholas, J.S., et Daniels, J.L. (2012).** Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. *Environ. Health Perspect.* 120, 1042–1048.
- 82-Kanner, L. (1943).** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2, 217–250.
- 83-Khakzad, M.R., Javanbakht, M., Soltanifar, A., Hojati, M., Delgosha, M., et Meshkat, M. (2012).** The evaluation of food allergy on behavior in autistic children. *Rep Biochem Mol Biol* 1, 37–42.
- 84-Kim, S.H., et Lord, C. (2012).** New autism diagnostic interview-revised algorithms for toddlers and young preschoolers from 12 to 47 months of age. *J Autism Dev Disord* 42, 82–93.
- 85-Kim, Y.S., Leventhal, B.L., Koh, Y.-J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E.-C., Cheon, K.-A., Kim, S.-J., Kim, Y.-K., Lee, H., et al. (2011).** Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 168, 904–912.
- 86-King, M., et Bearman, P. (2009).** Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 38, 1224–1234.
- 87-King, M.D., Fountain, C., Dakhllallah, D., et Bearman, P.S. (2009).** Estimated autism risk and older reproductive age. *Am J Public Health* 99, 1673–1679.
- 88-Klintwall, L., Holm, A., Eriksson, M., Carlsson, L.H., Olsson, M.B., Hedvall, A., Gillberg, C., et Fernell, E. (2011).** Sensory abnormalities in autism. A brief report. *Res Dev Disabil* 32, 795–800.
- 89-Kong, A., Frigge, M.L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., Gudjonsson, S.A., Sigurdsson, A., Jonasdottir, A., Jonasdottir, A., et al. (2012).** Rate of de novo mutations, father’s age, and disease risk. *Nature* 488, 471–475.

- 90-Kotagal, S., et Broomall, E. (2012).** Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr. Neurol.* *47*, 242–251.
- 91-van Kuilenburg, A.B.P., Meijer, J., Mul, A.N.P.M., Hennekam, R.C.M., Hoovers, J.M.N., de Die-Smulders, C.E.M., Weber, P., Mori, A.C., Bierau, J., Fowler, B., et al. (2009).** Analysis of severely affected patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency reveals large intragenic rearrangements of DPYD and a de novo interstitial deletion del(1)(p13.3p21.3). *Hum. Genet.* *125*, 581–590.
- 92-Kumar, B., Prakash, A., Sewal, R.K., Medhi, B., et Modi, M. (2012).** Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacol Rep* *64*, 1291–1304.
- 93-Larsson, M., Weiss, B., Janson, S., Sundell, J., et Bornehag, C.-G. (2009).** Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6-8 years of age. *Neurotoxicology* *30*, 822–831.
- 94-Lemonnier, E., Degrez, C., Phelep, M., Tyzio, R., Josse, F., Grandgeorge, M., Hadjikhani, N., et Ben-Ari, Y. (2012).** A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Transl Psychiatry* *2*, e202.
- 95-Levy, D., Ronemus, M., Yamrom, B., Lee, Y., Leotta, A., Kendall, J., Marks, S., Lakshmi, B., Pai, D., Ye, K., et al. (2011).** Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron* *70*, 886–897.
- 96-Li, W., et Olivier, M. (2013).** Current analysis platforms and methods for detecting copy number variation. *Physiol. Genomics* *45*, 1–16.
- 97-Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., et Anckarsäter, H. (2010).** The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am J Psychiatry* *167*, 1357–1363.
- 98-Lintas, C., et Persico, A.M. (2009).** Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. *J. Med. Genet.* *46*, 1–8.
- 99-Liu, X., et Takumi, T. (2014).** Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *452*, 244–253.

- 100-Lord, C., Rutter, M., et Le Couteur, A. (1994).** Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 24, 659–685.
- 101-Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E.H., Leventhal, B.L., DiLavore, P.C., Pickles, A., et Rutter, M. (2000).** The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord* 30, 205–223.
- 102-Lotter, V. (1966).** Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry* 1, 124–135.
- 103-Lozano, R., Rosero, C.A., et Hagerman, R.J. (2014).** Fragile X spectrum disorders. *Intractable Rare Dis Res* 3, 134–146.
- 104-MacArthur, D.G., Balasubramanian, S., Frankish, A., Huang, N., Morris, J., Walter, K., Jostins, L., Habegger, L., Pickrell, J.K., Montgomery, S.B., et al. (2012).** A systematic survey of loss-of-function variants in human protein-coding genes. *Science* 335, 823–828.
- 105-Malhi, P., et Singhi, P. (2012).** Regression in children with autism spectrum disorders. *Indian J Pediatr* 79, 1333–1337.
- 106-Marshall, C.R., Noor, A., Vincent, J.B., Lionel, A.C., Feuk, L., Skaug, J., Shago, M., Moessner, R., Pinto, D., Ren, Y., et al. (2008).** Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 82, 477–488.
- 107-Martin, R.H. (2008).** Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reprod. Biomed. Online* 16, 523–531.
- 113-Martin-Guehl, C. (2003).** L'enfant anxieux: Dépistage et soins (Elsevier Masson).
- 108-McBride, K.L., Varga, E.A., Pastore, M.T., Prior, T.W., Manickam, K., Atkin, J.F., et Herman, G.E. (2010).** Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Res* 3, 137–141.

- 109-Miles, J.H. (2011).** Autism spectrum disorders—A genetics review. *Genet Med* *13*, 278–294.
- 110-Misès, R. (2012).** Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent-R2012: Correspondance et transcodage-CIM10 (Presses de l'EHESP).
- 111-Moessner, R., Marshall, C.R., Sutcliffe, J.S., Skaug, J., Pinto, D., Vincent, J., Zwaigenbaum, L., Fernandez, B., Roberts, W., Szatmari, P., et al. (2007).** Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *Am. J. Hum. Genet.* *81*, 1289–1297.
- 112-Morrow, E.M. (2010).** Genomic Copy Number Variation in Disorders of Cognitive Development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* *49*, 1091–1104.
- 113-Mouridsen, S.E., Rich, B., et Isager, T. (1999).** Epilepsy in disintegrative psychosis and infantile autism: a long-term validation study. *Dev Med Child Neurol* *41*, 110–114.
- 114-Mouridsen, S.E., Rich, B., et Isager, T. (2011).** A longitudinal study of epilepsy and other central nervous system diseases in individuals with and without a history of infantile autism. *Brain Dev.* *33*, 361–366.
- 115-Nachshen, J., Garcin, N., Moxness, K., Tremblay, Y., Hutchinson, P., Lachance, A., Beaurivage, M., Breitenbach, M., Bryson, S., Burack, J., et al. (2008).** Screening, assessment, and diagnosis of autism spectrum disorders in young children: Canadian best practice guidelines. Miriam Foundation, Montreal, Quebec.
- 116-Najmabadi, H., Hu, H., Garshasbi, M., Zemojtel, T., Abedini, S.S., Chen, W., Hosseini, M., Behjati, F., Haas, S., Jamali, P., et al. (2011).** Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature* *478*, 57–63.
- 117-Nevison, C.D. (2014).** A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environ Health* *13*, 73.
- 118-Ng, P.C., Levy, S., Huang, J., Stockwell, T.B., Walenz, B.P., Li, K., Axelrod, N., Busam, D.A., Strausberg, R.L., et Venter, J.C. (2008).** Genetic variation in an individual human exome. *PLoS Genet.* *4*, e1000160.

119-Nguyen, A., Rauch, T.A., Pfeifer, G.P., et Hu, V.W. (2010). Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *FASEB J* 24, 3036–3051.

120-Nikolov, R.N., Bearss, K.E., Lettinga, J., Erickson, C., Rodowski, M., Aman, M.G., McCracken, J.T., McDougle, C.J., Tierney, E., Vitiello, B., et al. (2009). Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 39, 405–413.

121-Oikonomakis, V., Kosma, K., Mitrakos, A., Sofocleous, C., Pervanidou, P., Syrmou, A., Pampanos, A., Psoni, S., Fryssira, H., Kanavakis, E., et al. (2016). Recurrent copy number variations as risk factors for autism spectrum disorders: analysis of the clinical implications. *Clin. Genet.* 89, 708–718.

122-Ornoy, A. (2009). Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod. Toxicol.* 28, 1–10.

123-Ornoy, A., Reece, E.A., Pavlinkova, G., Kappen, C., et Miller, R.K. (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res. C Embryo Today* 105, 53–72.

124-O’Roak, B.J., Deriziotis, P., Lee, C., Vives, L., Schwartz, J.J., Girirajan, S., Karakoc, E., Mackenzie, A.P., Ng, S.B., Baker, C., et al. (2011). Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat. Genet.* 43, 585–589.

125-O’Roak, B.J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B.P., Levy, R., Ko, A., Lee, C., Smith, J.D., et al. (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* 485, 246–250.

126-Orraca-Castillo, M., Estévez-Pérez, N., et Reigosa-Crespo, V. (2014). Neurocognitive profiles of learning disabled children with neurofibromatosis type 1. *Front Hum Neurosci* 8.

- 127-Ozonoff, S., Young, G.S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Carver, L.J., Constantino, J.N., Dobkins, K., et al. (2011).** Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* *128*, e488-495.
- 128-Pinborough-Zimmerman, J., Bilder, D., Bakian, A., Satterfield, R., Carbone, P.S., Nangle, B.E., Randall, H., et McMahon, W.M. (2011).** Sociodemographic risk factors associated with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Autism Res* *4*, 438–448.
- 129-Rabito, M.J., et Kaye, A.D. (2014).** Tuberous Sclerosis Complex: Perioperative Considerations. *Ochsner J* *14*, 229–239.
- 130-Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., et Oliver, C. (2015).** Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* *2*, 909–916.
- 131-Risi, S., Lord, C., Gotham, K., Corsello, C., Chrysler, C., Szatmari, P., Cook, E.H., Leventhal, B.L., et Pickles, A. (2006).** Combining information from multiple sources in the diagnosis of autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* *45*, 1094–1103.
- 132-Riva, D., Bulgheroni, S., et Zappella, M. (2013).** *Neurobiology, Diagnosis and Treatment in Autism: An Update* (John Libbey Eurotext).
- 133-Roberts, A.L., Lyall, K., Hart, J.E., Laden, F., Just, A.C., Bobb, J.F., Koenen, K.C., Ascherio, A., et Weisskopf, M.G. (2013).** Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. *Environ. Health Perspect.* *121*, 978–984.
- 134-Rogé, B., Fombonne, E., Fremolle, J., et Arti, E. (2009).** *Adaptation française de l'ADOS : Echelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme*, Editions Hogrefe.
- 135-Rogé, B., Fombonne, E., Fremolle, J., et Arti, E. (2011).** *Adaptation française de l'ADI-R : Entretien pour le diagnostic de l'autisme-Forme révisée*, Editions Hogrefe.
- 136-Rose, S., Frye, R.E., Slattery, J., Wynne, R., Tippett, M., Melnyk, S., et James, S.J. (2014).** Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autistic lymphoblastoid cell lines. *Transl Psychiatry* *4*, e377.

- 137-Rosen, B.N., Lee, B.K., Lee, N.L., Yang, Y., et Burstyn, I. (2015).** Maternal Smoking and Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 45, 1689–1698.
- 138-Rosenberg, R.E., Law, J.K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W.E., et Law, P.A. (2009).** Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163, 907–914.
- 139-Rosenhall, U., Nordin, V., Sandström, M., Ahlsén, G., et Gillberg, C. (1999).** Autism and hearing loss. *J Autism Dev Disord* 29, 349–357.
- 140-Ross, J.L., Roeltgen, D.P., Kushner, H., Zinn, A.R., Reiss, A., Bardsley, M.Z., McCauley, E., et Tartaglia, N. (2012).** Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 129, 769–778.
- 141-Rossignol, D.A., et Frye, R.E. (2014).** Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol* 5, 150.
- 142-Rossignol, D.A., Genuis, S.J., et Frye, R.E. (2014).** Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 4, e360.
- 143-Rumsey, R.K., Rudser, K., Delaney, K., Potegal, M., Whitley, C.B., et Shapiro, E. (2014).** Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J. Pediatr.* 164, 1147–1151.e1.
- 144-Saldarriaga, W., Tassone, F., González-Teshima, L.Y., Forero-Forero, J.V., Ayala-Zapata, S., et Hagerman, R. (2014).** Fragile X syndrome. *Colomb. Med.* 45, 190–198.
- 145-Sanders, S.J., Ercan-Sencicek, A.G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M.T., Moreno-De-Luca, D., Chu, S.H., Moreau, M.P., Gupta, A.R., Thomson, S.A., et al. (2011).** Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism. *Neuron* 70, 863–885.
- 146-Sanders, S.J., Murtha, M.T., Gupta, A.R., Murdoch, J.D., Raubeson, M.J., Willsey, A.J., Ercan-Sencicek, A.G., DiLullo, N.M., Parikshak, N.N., Stein, J.L., et al. (2012).** De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 485, 237–241.

- 147-Sandin, S., Hultman, C.M., Kolevzon, A., Gross, R., MacCabe, J.H., et Reichenberg, A. (2012).** Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 477–486.e1.
- 148-Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C.M., et Reichenberg, A. (2014).** The familial risk of autism. *JAMA* 311, 1770–1777.
- 149-Sandin, S., Schendel, D., Magnusson, P., Hultman, C., Surén, P., Susser, E., Grønberg, T., Gissler, M., Gunnes, N., Gross, R., et al. (2016).** Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol. Psychiatry* 21, 693–700.
- 150-Sato, D., Lionel, A.C., Leblond, C.S., Prasad, A., Pinto, D., Walker, S., O'Connor, I., Russell, C., Drmic, I.E., Hamdan, F.F., et al. (2012).** SHANK1 Deletions in Males with Autism Spectrum Disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 90, 879–887.
- 151-Saul, R.A., et Tarleton, J.C. (1993).** FMR1-Related Disorders. In GeneReviews®, R.A. Pagon, M.P. Adam, H.H. Ardinger, S.E. Wallace, A. Amemiya, L.J. Bean, T.D. Bird, N. Ledbetter, H.C. Mefford, R.J. Smith, et al., eds. (Seattle (WA): University of Washington, Seattle), p.
- 152-Schaefer, G.B. (2016).** Clinical Genetic Aspects of ASD Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci* 17.
- 153-Schaefer, G.B., et Mendelsohn, N.J. (2008).** Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med* 10, 301–305.
- 154-Schluth-Bolard, C., Till, M., Edery, P., et Sanlaville, D. (2008).** Syndromes chromosomiques émergents. *Pathologie Biologie* 56, 380–387.
- 155-Scriver, C.R. (2007).** The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum. Mutat.* 28, 831–845.
- 156-Sealey, L.A., Hughes, B.W., Sriskanda, A.N., Guest, J.R., Gibson, A.D., Johnson-Williams, L., Pace, D.G., et Bagasra, O. (2016).** Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int* 88, 288–298.

- 157-Sebat, J., Lakshmi, B., Troge, J., Alexander, J., Young, J., Lundin, P., Månér, S., Massa, H., Walker, M., Chi, M., et al. (2004).** Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* *305*, 525–528.
- 158-Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., Yoon, S., Krasnitz, A., Kendall, J., et al. (2007).** Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* *316*, 445–449.
- 159-Serajee, F.J., et Mahbubul Huq, A.H.M. (2009).** Association of Y chromosome haplotypes with autism. *J. Child Neurol.* *24*, 1258–1261.
- 160-Shelton, J.F., Geraghty, E.M., Tancredi, D.J., Delwiche, L.D., Schmidt, R.J., Ritz, B., Hansen, R.L., et Hertz-Picciotto, I. (2014).** Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ. Health Perspect.* *122*, 1103–1109.
- 161-Shishido, E., Aleksic, B., et Ozaki, N. (2014).** Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* *68*, 85–95.
- 162-Spence, S.J., et Schneider, M.T. (2009).** The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr. Res.* *65*, 599–606.
- 163-Spiegel, E.K., Colman, R.F., et Patterson, D. (2006).** Adenylosuccinate lyase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* *89*, 19–31.
- 164-Strachan, T., Goodship, J., et Chinnery, P. (2014).** *Genetics and Genomics in Medicine* (Taylor & Francis).
- 165-Sun, W., Poschmann, J., Rosario, R.C.-H. del, Parikshak, N.N., Hajan, H.S., Kumar, V., Ramasamy, R., Belgard, T.G., Elanggovan, B., Wong, C.C.Y., et al. (2016).** Histone Acetylome-wide Association Study of Autism Spectrum Disorder. *Cell* *167*, 1385–1397.e11.
- 166-Talbott, E.O., Marshall, L.P., Rager, J.R., Arena, V.C., Sharma, R.K., et Stacy, S.L. (2015).** Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: the results of a population based case-control study in southwestern Pennsylvania. *Environ Health* *14*, 80.

- 167-Tan, W.-H., Bacino, C.A., Skinner, S.A., Anselm, I., Barbieri-Welge, R., Bauer-Carlin, A., Beaudet, A.L., Bichell, T.J., Gentile, J.K., Glaze, D.G., et al. (2011).** Angelman Syndrome: Mutations Influence Features in Early Childhood. *Am J Med Genet A* 155A, 81–90.
- 168-Tang, S., Wang, Y., Gong, X., et Wang, G. (2015).** A Meta-Analysis of Maternal Smoking during Pregnancy and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Int J Environ Res Public Health* 12, 10418–10431.
- 169-Tauber, M., Thuilleaux, D., et Bieth, É. (2015).** [Prader-Willi syndrome in 2015]. *Med Sci (Paris)* 31, 853–860.
- 170-Thapar, A., et Cooper, M. (2013).** Copy Number Variation: What Is It and What Has It Told Us About Child Psychiatric Disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52, 772–774.
- 171-Thurm, A., Tierney, E., Farmer, C., Albert, P., Joseph, L., Swedo, S., Bianconi, S., Bukelis, I., Wheeler, C., Sarphare, G., et al. (2016).** Development, behavior, and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: an update. *J Neurodev Disord* 8.
- 172-Tuchman, R., et Rapin, I. (2002).** Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 1, 352–358.
- 173-Turner, T., Pihur, V., et Chakravarti, A. (2011).** Quantifying and modeling birth order effects in autism. *PLoS ONE* 6, e26418.
- 174-Van Meter, K.C., Christiansen, L.E., Delwiche, L.D., Azari, R., Carpenter, T.E., et Hertz-Picciotto, I. (2010).** Geographic Distribution of Autism in California: A Retrospective Birth Cohort. *Autism Res* 3, 19–29.
- 175-Vu, T.H., et Hoffman, A.R. (1997).** Imprinting of the Angelman syndrome gene, UBE3A, is restricted to brain. *Nature Genetics* 17, 12–13.
- 176-Weischenfeldt, J., Symmons, O., Spitz, F., et Korbel, J.O. (2013).** Phenotypic impact of genomic structural variation: insights from and for human disease. *Nat. Rev. Genet.* 14, 125–138.

- 177-Wentz, E., Lacey, J.H., Waller, G., Råstam, M., Turk, J., et Gillberg, C. (2005).** Childhood onset neuropsychiatric disorders in adult eating disorder patients. A pilot study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* *14*, 431–437.
- 178-Werling, D.M., et Geschwind, D.H. (2013a).** Understanding sex bias in autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* *110*, 4868–4869.
- 179-Werling, D.M., et Geschwind, D.H. (2013b).** Sex differences in autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* *26*, 146–153.
- 180-Williams, K., Brignell, A., Randall, M., Silove, N., et Hazell, P. (2013).** Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* CD004677.
- 181-Wong, C.C.Y., Meaburn, E.L., Ronald, A., Price, T.S., Jeffries, A.R., Schalkwyk, L.C., Plomin, R., et Mill, J. (2014a).** Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol. Psychiatry* *19*, 495–503.
- 182-Wong, L.M., Goodrich-Hunsaker, N.J., McLennan, Y., Tassone, F., Zhang, M., Rivera, S.M., et Simon, T.J. (2014b).** Eye Movements Reveal Impaired Inhibitory Control in Adult Male Fragile X Premutation Carriers Asymptomatic for FXTAS. *Neuropsychology* *28*, 571–584.
- 183-World Health Organization (1992).** The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization.
- 184-World Health Organization (2004).** ICD 10 International Statistical Classification of Diseases And Related Health Problems: Tenth Revision. World Health Organization.
- 185-Wu, S., Wu, F., Ding, Y., Hou, J., Bi, J., et Zhang, Z. (2017).** Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* *135*, 29–41.
- 186-Yang, Z.-L., et Sun, G.-L. (2016).** [Research advances in candidate genes for autism spectrum disorder]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* *18*, 282–287.

- 187-Yang, Z., Matsumoto, A., Nakayama, K., Jimbo, E.F., Kojima, K., Nagata, K., Iwamoto, S., et Yamagata, T. (2016).** Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain and Development* 38, 91–99.
- 188-Yap, Y.-S., McPherson, J.R., Ong, C.-K., Rozen, S.G., Teh, B.-T., Lee, A.S., et Callen, D.F. (2014).** The NF1 gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget* 5, 5873–5892.
- 189-Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C., et Murphy, C. (2003).** Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA* 289, 49–55.
- 190-Yu, T.W., Chahrour, M.H., Coulter, M.E., Jiralerspong, S., Okamura-Ikeda, K., Ataman, B., Schmitz-Abe, K., Harmin, D.A., Adli, M., Malik, A.N., et al. (2013).** Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron* 77, 259–273.
- 191-Zhang, W., et Fuller, G.N. (2004).** *Genomic and Molecular Neuro-oncology* (Jones & Bartlett Learning).
- 192-Ziani-Bey, M. (2016).** Autisme, c'est quoi? Réflexion.
- 193-Zwaigenbaum, L., Bryson, S.E., Szatmari, P., Brian, J., Smith, I.M., Roberts, W., Vaillancourt, T., et Roncadin, C. (2012).** Sex differences in children with autism spectrum disorder identified within a high-risk infant cohort. *J Autism Dev Disord* 42, 2585–2596.

Références électroniques

[Site1] Organisation Mondiale de la Santé. *Troubles du spectre autistique*, **[en ligne]** Avril 2017. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/fr/> (Consulté le 21.04.2017).

[Site2] Centers for Disease Control and Prevention. *Autisme Spectrum Disorder (ASD) Signs and Symptoms*, **[en ligne]**. (Modifié le 26 février 2015). Disponible sur : <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/signs.html> (Consulté le 21.04.2017).

[Site3] Centers for Disease Control and Prevention. *Autisme Spectrum Disorder (ASD) treatment*, **[en ligne]**. (Modifié le 24 février 2015). Disponible sur : <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/treatment.html> (Consulté le 21.04.2017).

Annexe 1 : le questionnaire

FICHE DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

1. Données relatives au patient:

N° du maladeAge.....Sexe.....
Wilaya.....

Age du père.....Age de la mère (À la naissance de l'enfant malade)

Existe déjà un ou des enfant (s) atteint dans la fratrie :si oui préciser le nombre et le sexe.....`

S'agit-il d'un autisme avec ou sans retard mental ?

2. Données familiales et parentales:

Les premières inquiétudes des parents ?

- Dès la naissance
- Après une phase de développement normale mais avant 12 mois
- Entre 12 et 24 mois
- Entre 24 et 36 mois
- Après 36 mois

La périnatalité ?

- Problèmes durant la grossesse
- Problèmes pendant l'accouchement (extraction en urgence par césarienne sur souffrance fœtale aiguë et trouble du rythme cardiaque fœtal pour la majorité)
- Une prématurité
- Des problèmes en période néonatale (conséquences de la prématurité, d'une souffrance fœtale aiguë, d'une infection ou d'une épilepsie)

Les antécédents médicaux familiaux ?

- Anomalie génétique
- Retard de développement mental/langage
- Epilepsie
- Troubles thymiques/ anxieux
- Autres :.....

Le niveau socioculturel des parents ?

- Sans niveau
- Lycée
- Niveau d'étude supérieur au baccalauréat

Mode de vie ?

- Le patient vit chez les deux parents
- Le patient vit chez l'un des parents

Rang dans la fratrie ?

- Enfant unique
- Aîné
- Au milieu
- Cadet

Antécédents médicaux personnels

- X fragile
- Méningite virale
- Pathologies ORL
- Pathologies ophtalmiques
- Terrain allergique
- Antécédents de crise convulsive :
 - *Epilepsie
 - *Encéphalopathie métabolique
 - *Post vaccinale du ROR
- Traumatisme crânien
- Malformation rénale
- Torticolis congénital
- Trigonocephalie post exposition au valproate durant la grossesse

Diagnostic

- Observation clinique directe de l'enfant
- La recherche de pathologies associées et d'éléments étiologiques comporte un examen de la vision et de l'audition
- Diagnostic Moléculaire (recherche d'une mutation ou anomalie génétique)
- Consultation neurologique
- La réalisation d'une IRM morphologique cérébrale avec spectroscopie

Suivie de l'évolution

- Communication et langage
- Les interactions sociales
- Les troubles du comportement
- L'expression des émotions
- Une aggravation des troubles peut s'observer à l'adolescence

Etude de cas d'autisme à Constantine

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

L'autisme est un handicap mal connu, mais qui est en perpétuel augmentation. Les études réalisées en Algérie sur la fréquence de l'autisme demeurent insuffisantes et ne permettent pas une évaluation exacte du nombre d'autistes. Notre étude, réalisée sur 55 patients (38 garçons et 17 filles) dans la région de Constantine, a pour objectif de démontrer l'impact de certains facteurs sur ce handicap.

Les résultats de notre enquête indiquent une prédominance masculine, avec un sex-ratio de 2:1 et une déficience intellectuelle chez environ 50% des patients, la majorité étant des garçon (21 garçons). 51% d'enfants atteints sont des enfants ainés. En outre, l'âge parental avancé (supérieur à 35 ans pour la majorité des parents), serait associé à une augmentation du risque d'autisme. Dans notre population étudiée, une importante association entre l'autisme et d'autres maladies est mise en évidence ; notamment : les pathologies ORL, l'X fragile et les allergies. Ce handicap peut également entraîner certaines conséquences comme le fait de renoncer à avoir d'autres enfants et d'arriver parfois à des séparations entre les couples allant jusqu'au divorce.

En conclusion, cette étude nous a permis de démontrer l'effet de certains facteurs dans la survenue de l'autisme. Cependant les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés sur l'ensemble de la population et des études supplémentaires, sur un échantillon plus large et incluant d'autres paramètres sont nécessaires.

Mots clefs : Autisme, Déficience intellectuelle, Sex-ratio, Troubles du Spectre Autistique.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire

Jury d'évaluation :

Président du jury : *SATTA Dalila* (Professeur–UFM Constantine 1).

Rapporteur : *G HARZOULI – FERTOUL Razika* (MCB-UFM Constantine 1).

Examineur : *REZGOUNE Mohamed Larbi* (MCB-UFM Constantine 1).

Date de soutenance : 03/07/2017