

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de la biologie animale

كلية علوم الطبيعة و الحياة
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

N° d'ordre:

N° de série :

Intitulé :

Contribution à l'étude de cas d'autisme à l'Est algérien

Présenté par : KHEBBEB Menal
KIROUANE Rihab

Le 20/06/2022

Jury d'évaluation :

President du jury : BENHIZIA Hayet

(MCA – UFMC 1).

Encadrant : GHARZOULI Razika

(MCA – UFMC 1).

Examineur : ZIADA Hadia

(MCB – UFMC 1).

Année universitaire
2022–2023

Remerciements

Nous tenons à remercier notre encadrant tout d'abord Madame GHARZOULI - FERTOUL .R, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine, ce travail ne serait jamais achevé sans vous. Merci énormément pour tout ; pour votre aide, conseils, patience, et pour la qualité de votre encadrement exceptionnel.

Nos remerciements les plus sincères vont à madame BAKA Djawhara, pour sa patience, sa disponibilité, ses judicieux conseils.

Nos vifs remerciements s'adresse également à madame LACHEBI Ahlem pour son aides pratique et son soutiens moral et ses encouragements.

Nos remerciements s'étendent également aux membres du jury : Dr BENHIZIA Hayet et Dr ZIADA Hadia, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail.

Nous adressons également nos sincères remerciements aux centre psychopédagogique EL KHROUB 3, le centre psychopédagogique TAYEB HAMZAOUI-MILA, l'association Wafa de BAB-ELKANTARA, l'association AL-HAYAT AMAL d'ELKHROUB, l'association NOUR AL-AMEL d'ELKHROUB, l'association NOUR AL-YAKINE d'ALIMENDJELI, L'orthophoniste TEYAR Chahinez d'ELKHROUB et Psychologue clinicienne ABDICHE Salima ALIMENDJELI, qui nous ont permis de réaliser notre travail dans les meilleures conditions possibles.

Nous remercions aussi à 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, nos remerciements vont aussi à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Manel et Rihab



Dédicaces

*J'écris cette dédicace avec tout l'amour que j'ai dans mon cœur.
Je dédie ce travail aux personnes les plus précieuses de ma vie mes parents, qui
m'ont toujours soutenu, m'ont encouragé à atteindre mes objectifs et ont cru en
moi. Ils ont été ma source d'inspiration et ma force.*

*Ma mère SELOULA Nadia, la meilleure maman de tous les temps, je me souviens
encore de chaque instant où tu étais avec moi me poussant à faire de mon mieux,
chaque mot et chaque sentiment ça a toujours été ma motivation pour continuer.*

Merci d'être là à mes côtés.

*Mon père Mohamed, il n'y a pas de mot ni d'expression qui puisse t'exprimer
mon amour. Merci d'avoir cru en moi et de me soutenir, merci pour ton amour
sans fin. Tu seras toujours le meilleur homme de ma vie.*

*Ma sœur Yousra, la meilleure coïncidence de ma vie et mes frères Ahmed Khalil
et Yasser à qui je consacre ce travail, vous avez toujours été là pour moi. Merci
pour vos encouragements et votre soutien....je vous aime tous tellement.*

*A la plus belle sœur et ma chère amie, ma compagne KIROUANE Rihab. Merci
de m'aider et de m'encourager merci pour ton soutien, ta patience et ta
compréhension tout au long de notre travail.*

*Et sans oublier la plus belle cousine BENZEGHBA Aya, merci pour ton soutien
je t'aime fort.*

*Mes amies Randa, Malak, Ismahane, Amira, Rofaida, Hadil et Aymen merci pour
vos encouragements et votre soutien.*

*Même si je sens que ce mot ne suffit pas, mais merci pour tout.
À tous ceux qui sont passés dans ma vie vous êtes dans mon cœur.*

MANEL

Dédicaces

Je dédie ce travail à ce qui dorment dans sa tombe et éveillés dans mon cœur, ma grand-mère NADIA, qui a eu un grand crédit pour mon succès.

A mes très chères parents aucune dédicace ne saurait exprimer mon grand amour, mon estime, tout mon respect, toute l'affection et que je vous porte. Merci de m'avoir soutenu et aidé à surmonter tous les imprévus de la vie.

A ma très chère mère Robila, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui a toujours là pour moi je t'aime.

A mon très cher père ZAHIR, pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études merci mon héros.

A mes chers frères WALAA, DIDOU et IYED, source de joie et de bonheur.

A toute ma famille, source d'espoir et de motivation.

A tous mes amis, tout particulièrement HADILE, CHEIMA, ROFEIDA et SARA.

A la plus belle fille que j'ai vue dans ma vie ma chère amie et chère sœur avant d'être binôme KHEBBEB MANEL merci d'être à mes côtés et de m'aider à surmonter mes difficultés, pour tous vos efforts et tous les souvenirs que vous avez partagés avec moi avec amour et bonne volonté.

A mon amis et frère AKRAM HALIMI un grand merci pour votre aide.

A vous cher lecteur.

Rihab

Table des matières

Remerciement et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Chapitre I : Généralités sur les TSA

1. Historique	2
2. Définitions actuelles de l'autisme	3
3. Les signes et les symptômes de l'autisme	4
3.1 Problèmes de communication	5
3.2 Problèmes de la socialisation	5
3.3 Problèmes de comportement	5
4. Classification de TSA	6
4.1 La CIM	6
4.2 Le DSM	7
4.3 CFTMEA	8

Chapitre 2 : Epidémiologie

1. La prévalence	11
2. Rapport hommes-femmes (sexe ratio)	12
2.1 Mécanismes génétiques	13
2.1.1 Risque lié au chromosome Y	13
2.1.2 Facteurs protecteurs chromosome X	13
2.1.3 Pénétrance incomplète	15
2.2 Autres mécanismes	15
2.2.1 Effets de la testostérone	15
2.2.2 Différences phénotypiques	16

Chapitre 3 : Etiologie des TSA

1. Facteurs environnementaux	17
1.1 Dimension chimique	17
1.1.1 Substances chimiques de l'environnement	17
1.1.1.1 Les métaux lourds	17
1.1.1.2 Mercure : bio marqueurs et sources D'exposition.	17
1.1.1.3 Autre métaux lourds	18

1.1.2 Polluants	18
1.1.3 Vaccins et médicaments	19
1.1.3.1 Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la Rubéole (ROR)	19
1.1.3.2 Vaccins contenant du thimérosal et Immunoglobulines	19
a) Exposition postnatale au thimérosal : Vaccins au cours de la petite enfance	19
b) Exposition prénatale au thimérosal immunoglobulines Rh et anti-D	20
1.1.3.3 Médicament.....	20
1.1.4 Usage de drogues	21
1.1.4.1 Fumée de tabac	21
1.1.4.2 L'alcool	21
1.2 Dimension physiologique.....	21
1.2.1 Caractéristiques des parents	21
1.2.1.1 L'âge des parents.....	21
1.2.1.2 Maladies et problèmes chroniques de la mère	22
1.2.2 Les hormones	23
1.2.2.1 Testostérone prénatale.....	23
1.2.2.2 Hormones thyroïdiennes	23
1.2.3 Complications au cours de la grossesse	23
1.2.3.1 Poids à la naissance et âge gestationnel	23
1.2.3.2 Grappe de complications de la grossesse	24
1.2.4 Caractéristiques de la naissance	24
1.2.4.1 Ordre et espacement des naissances.....	24
1.2.4.2 Autres caractéristiques de la naissance	25
1.2.5 Anomalies immunitaires	25
1.2.5.1 Maladies auto-immunes	25
1.2.6 Inflammation du cerveau.....	26
1.2.7 Maladies infantiles associées	27
1.2.7.1 Jaunisse néonatale	27
1.2.7.2 Troubles épileptiques	27
1.2.7.3 Stress oxydatif	27
1.3 Dimension nutritionnelle.....	28
1.3.1 Minéraux et oligoéléments	28
1.3.2 Vitamine D	28
1.3.3 Alimentation des nourrissons	29
1.3.4 Acide folique	29

1.4 Dimension sociale	29
1.4.1 Situation socioéconomique	29
1.4.2 Origine ethnique	30
1.4.3 Statut vis-à-vis de l'immigration	30
1.4.4 Stress chez la mère	30
1.5 Autres dimensions	31
2. Outils de diagnostic	31
2.1 Diagnostic clinique	31
2.2. Diagnostic génétique	32
3. Traitement pharmacologique	33
Chapitre 4 : la génétique et l'autisme	
1. Les régions chromosomiques associées à l'autisme	34
1.1 Le chromosome 6q16-q21	34
1.2 Le chromosome 2q24-q31	34
1.3 Le chromosome 15q11-q13	35
1.4 Les chromosomes sexuels	36
1.4.1 Le chromosome Y	36
1.4.2 Le chromosome X	36
2. Les Facteurs génétiques	36
3. Les gènes candidats associés aux TSA	37
3.1 NLGN3 et NLGN4	38
3.2 Le gène SHANK3	38
3.3 Le gène ENGRAILED 2	39
3.4 Le gène CHD 8	39
3.5 Le gène PTEN	40
3.6 GABRB3	40
3.7 Les gènes circadiens	41
4. Les facteurs épigénétiques	41
5. Voies biologiques impliquées dans les TSA	44
5.1 Homéostasie synaptique	46
5.2 Remodelage de la chromatine et régulation de la transcription	48
5.3 Synthèse et dégradation protéique	48
6. Thérapies actuelles	49

Partie pratique

I. Patients et méthodes

1. Cadre d'étude	50
2. Population étudiée	50
3. Analyse des données	51

II. Résultats et discussion

1. Répartition selon l'âge	51
2. Répartition selon le sexe	51
3. Rang dans la fratrie	52
4. L'âge des parents à la naissance de l'enfant malade	53
5. Mode de vie	53
6. L'origine géographique	54
7. Les antécédents médicaux personnels	55
8. Les premières inquiétudes des parents	56
9. Le niveau socioculturel des parents	57
10. Le tabagisme	58
11. Prise en charge et évolution	59
12. Diagnostic.....	60

Conclusion et perspectives	61
---	----

Références bibliographiques	62
--	----

Annexe

Résumé

Liste des abbreviations

ABA: Applied Behavior Analysis

ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS-G: Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic

APA: American Psychiatric Association

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

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

MIM : Mendelian Inheritance in Man

mTOR : Mammalian Target Of Rapamycine

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

NF1 : Neurofibromatose de type 1

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique

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

N°.Fig	Nom du Figure	N°
Figure 1:	Localisation de mutations SHANK3 tronquées identifiées dans les familles avec TSA.	38
Figure 2:	Structure de CHD 8	39
Figure 3:	Mutation dans le gène PTEN Yubing	40
Figure 4:	Localisation de GABRB3 sur 15q12.	41
Figure 5:	Répartition des malades selon les tranches d'âge.	51
Figure 6:	Répartition des patients selon le sexe.	51
Figure 7:	Répartitions des patients selon le rang dans la fratrie.	52
Figure 8:	Répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants	53
Figure 9:	Répartition des patients en fonction de leur mode de vie.	53
Figure 10:	Répartition des patients selon l'origine géographique.	54
Figure 11:	Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels.	55
Figure 12:	Les premières inquiétudes des parents en fonction de l'âge de leur enfant.	56
Figure 13:	Niveau socioculturel des parents.	57
Figure 14:	Répartition selon la consommation du tabac.	58
Figure 15:	Répartition des patients selon l'amélioration de plusieurs domaines dans la maladie.	59
Figure 16:	Répartition des patients en fonction du diagnostic reçu.	60

Liste des tableaux

N°.Tabl	Nom des tableaux	N°
Tableau 1:	Classification CIM-10	6
Tableau 2:	Classification DSM	7
Tableau 3:	CFTMEA (3e édition)	8
Tableau 4:	Équivalences entre DSM-IV, CIM-10 et CFTMEA-R 2000	9
Tableau 5 :	Population étudiée.	50



Introduction



Introduction :

Les Troubles du Spectre Autistique (TSA) sont un groupe hétérogène de troubles neurodéveloppementaux caractérisés par des comportements répétitifs et des intérêts limités, ainsi que des déficits d'interaction sociale et de communication (**Wing ; 1997**), observé dans 1 % à 2 % des enfants (**Amanda Brignell et al ; 2022**).

Les TSA affectent environ un individu sur 68 (**McCarthy ; 2014**). Trois à quatre fois plus de garçons que de filles seraient touchés par l'autisme (**Constantino ; 2017**).

En général, les symptômes apparaissent pendant les trois premières années de la vie, mais il arrive parfois que les symptômes soient identifiés plus tard, lorsque les exigences sociales augmentent.

L'autisme est l'un des troubles qui sont sous l'influence de plusieurs facteurs génétique et environnementaux (**Anita Thapar et Michael Rutter ; 2021**).

La fréquence d'autisme a augmenté de manière considérable ces dernières décennies. Par conséquent, de nombreuses recherches ont été menées pour déterminer les éléments génétiques, épigénétiques et environnementaux qui contribuent à l'étiologie de cette maladie (**Smalley ; 1997**).

Plusieurs gènes candidats jouent un rôle important dans la plasticité synaptique (NLGN3, NLGN4, SHANK3, ENGRAILED2, CHD8, PTEN, GABRB3 et les gènes circadiens), qui présentent des mutations néfastes de novo chez les patients n'ayant pas de déficience intellectuelle.

Les gènes qui codent pour les protéines qui sont essentielles à la formation et à l'entretien des synapses peuvent fournir de nouveaux moyens de mieux comprendre le fondement biologique des TSA et de trouver de nouvelles stratégies.

Notre recherche vise à mener une étude descriptive des patients atteints d'autisme dans l'Est algérien en prenant en compte divers facteurs (l'âge et le sexe des patients, l'âge et le niveau socioculturel des parents, les antécédents médicaux personnels, l'origine géographique,...). L'objectif principal de notre travail est de mettre en évidence l'impact de certains d'entre eux sur l'apparition et l'évolution de la maladie. En conséquence, les données diverses recueillies concernant les patients sont traitées à l'aide des logiciels SPSS et Excel.



Chapitre 1

GENERALITE SUR LES TSA



1. Historique

Pendant plusieurs décennies la notion de l'autisme ou le terme on soi-même a été exposé à de nombreuses explications et analyses scientifiques par différents chercheurs au monde, en :

1867 : Henry Moseley décrit la folie des enfants dans son livre sur la physiologie et la pathologie de l'esprit. Certaines de ses descriptions semblent correspondre aux symptômes actuels du TSA. Des traits tels que l'entêtement, la sévérité, l'excentricité et l'égoïsme ont également été représentés chez des personnages historiques de différentes époques (**Maudsley H ; 1867**).

(1869- 1938) : Theodor Heller, un éducateur spécialisé de Vienne, qui a décrit un état inhabituel dans lequel, pendant de nombreuses années, les enfants semblent tout à fait normaux, mais il y a ensuite une profonde régression de leur fonctionnement et de leur développement. La condition s'appelait à l'origine démence infantile ou psychose désintégrante. Dans le DSM-IV-TR, on parle de trouble désintégratif de l'enfance (**Rutter, M et al ; 1994**).

1943: Leo Kanner a présenté le concept moderne d'« autisme » dans un article publié dans le magazine *Nervous Child*. Kanner a emprunté le terme au domaine de la schizophrénie décrit par Bruler. Cependant, il a également émis l'hypothèse que l'autisme, contrairement à la schizophrénie, représente un trouble du développement plutôt qu'une régression (**Kanner, L., et Eisenberg, L ; 1956**).

1944: Asperger décrit un syndrome qu'il a appelé "psychopathie autistique". Cette condition est appelée syndrome d'Asperger dans le DSM-IV-TR (également connu sous le nom de syndrome d'Asperger) (**Asperger H ; 1991**).

1956: Kanner et Asperger ont découvert que l'autisme est également une condition qui traverse généralement les générations dans différentes familles (**Kanner, L., & Eisenberg L ; 1956**).

1966 : Un autre Autrichien, Andreas Rett, la première observation des femmes avoir une déficience intellectuelle inhabituelle caractérisé par un court laps de temps développement normalisé, plusieurs modèles dégénérescence mentale et motrice, il existe plusieurs

symptômes ressemblant à l'autisme. Dans le DSM-IV-TR, cette condition est appelée le syndrome de Rett (**Rett ; 1966**).

1970 : L'autisme était considéré comme une forme de schizophrénie. Dans les deux premières éditions du DSM (American Psychiatric Association, 1952 et 1968), seul le terme La « schizophrénie infantile » peut être utilisé pour décrire les enfants atteints d'autisme. Il est devenu très clair à partir de la recherche que les jeunes enfants autistes se comportent très différemment des psychopathes chez les enfants plus âgés ou les adolescents, bien qu'ils soient affectés dans de nombreux autres domaines de leur développement (**Rutter, M ; 1970**).

1980/1981: Distinction entre autisme et schizophrénie par Cannes Rater, Dimayer, Hengtgen et Jackson (**Cantwell, D. P ; 1980**).

1990:L'autisme est également associé à de nombreuses autres affections génétiques et médicales, et est observé à un taux plus élevé que prévu dans des maladies comme le syndrome du X fragile, la sclérose tubéreuse, le syndrome de Williams et la neurofibromatose (**Gillberg, C ; 1990**).

2012 : Il y a maintenant un consensus général sur cette pertinence de l'autisme en tant que catégorie diagnostique Distinctif, avec la plupart des fonctionnalités qui fait une partie intégrante de sa définition Ce consensus a été facilité par la convergence de deux grands systèmes :

Le DSM (Diagnostic And Statistical Manual) et la Classification internationale des maladies et CIM (Organisation mondiale de la santé, 1993) (**Woolfenden et al ; 2012**).

2. Définitions actuelles de l'autisme

Après de nombreuses transitions, le concept de trouble du spectre autistique est né.

Cela a également été longtemps défini par la "triade autistique". La 10e édition de la CIM (CIM-10) [OMS, 2000] et la 4 e édition manuelle diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) [APA, 2000]. Ces deux principales classifications unissent l'autisme dans son ensemble, soi-disant "trouble envahissant du développement" ce qu'ils définissent.

Cela dépend de la présence de trois critères

- Changements qualitatifs dans les interactions sociales mutuelles.

- Changements qualitatifs dans les méthodes de communication.
- Répertoire restreint, fixe et répétitif d'intérêts et d'activités.

Récemment, le terme « trouble du spectre autistique » est entré en usage, couramment utilisé dans les publications scientifiques elle a les avantages suivants une approche dimensionnelle pour envisager les troubles autistiques comme un ensemble de difficultés propres à chaque individu. DSM-5 [APA, 2013] il aborde et propose une catégorie diagnostique unique des troubles du spectre de l'autisme, troubles neurodéveloppementaux.

La présentation a été fondamentalement repensée pour cette cinquième édition de la classification américaine critères diagnostiques maintenir deux critères principaux :

- **Critère A** : déficits persistants de communication et d'interaction Observé dans diverses situations.
- **Critère B** : caractère restrictif et répétitif du comportement ou des intérêts ou activité.

Chacun des deux critères se divise en plusieurs sous-critères qui étaient évidents au moment du diagnostic ou qui étaient déjà présents une nouveauté intéressante est l'intégration des propriétés sensorielles dans le critère B.

Pour tenir compte du profil individuel de chaque patient, le DSM-5 suggère :

Il existe des normes supplémentaires appelées "spécifications". C'elle est liée à la gravité de l'incapacité et à la présence d'incapacités connexes. La présentation clinique est classée en trois niveaux selon la gravité selon la force des critères diagnostiques A et B, c'est probable.

L'autisme représente un ensemble de symptômes, ces symptômes peuvent varier d'une personne à l'autre. Le terme TSA remplace le terme TED (Troubles Envahissant du Développement). Jusqu'en 2013, l'expression générique TED s'employait pour catégoriser différents types d'autisme (**Lenoir, P ; 2007**).

3. Les signes et les symptômes de l'autisme

**Les grands signes absolus qui nécessitent une enquête plus approfondie sont :

- Pas de babillage à 12 mois.
- Absence de gestes sociaux traditionnels (ex. au revoir, pointer du doigt) à 12 mois.

- Absence de langage à 18 mois.
- Absence d'association de mots à 24 mois (non écologiques).
- Perte du langage ou des compétences sociales chez les enfants de tout âge.

**Les autres signes avant-coureurs du TSA chez les enfants de moins de 3 ans comprennent:

3.1 Problèmes de communication

- Discours retardé, perte de mots appris.
- Ne répond pas aux noms (12 mois).
- Désobéir aux ordres et parfois l'air engourdi.
- Ne montre pas ton visage, ne dis même pas au revoir (12 mois).

3.2 Problèmes de la socialisation

- Pas de sourire social léger contact visuel.
- Ils semblent préférer jouer seuls dans son monde.
- Ignorant ses parents ; ne s'intéresse pas aux autres enfants.

3.3 Problèmes de comportement

- Colère, résistance, hyperactivité.
- Incapable de manipuler les jouets.
- Coller à quelque chose à plusieurs reprises.
- Obsession anormale pour les objets.
- Marche sur la pointe des pieds, mouvements anormaux.

Récemment, il a été démontré que les fonctions neurocomportementales telles que le pointage et l'attention conjointe, qui apparaissent à l'âge de 2 ans, sont impliquées dans la communication et peuvent être facilement évaluées dans le cadre de tests de routine. Le pointage est un geste social et indicatif on distingue :

- **Pointage proto-impératif** : son but est d'atteindre des objets hors de portée et revient donc à demander de l'aide (par ex. l'enfant montre la boîte de bonbons pour trouver le bonbon.)
- **Pointage proto-déclaratif** : Son but est de déclencher un échange qui est un commentaire de l'interlocuteur sur cet objet, et revient donc à demander un nom (ex. l'enfant a montré de l'intérêt en désignant un chien, un avion, etc.... pour montrer son intérêt)

Le pointage proto impératif précède le pointage proto déclaratif de plusieurs mois de développement.

Les enfants atteints de TSA utilisent moins souvent les gestes de pointage que les enfants normaux. Ils utilisent le pointage pour demander un objet ou demander de l'aide (pointage primitif) plutôt que pour partager des sentiments, des expériences ou des intérêts (pointage proto-déclaratif) (Filipek, P.A ; 1999).

4. Classification de TSA

De la définition originale de l'autisme de Kanner en 1943 à nos jours, les experts ont continuellement affiné et amélioré les critères de diagnostic, établissant une classification cohérente à l'usage de la communauté scientifique et médicale dans son ensemble. Ensuite, trois échelles de classification internationales sont utilisées (Contejean et Doyen ; 2012).

4.1 La CIM

La Classification Internationale des Maladies publiée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) fait référence au TED (Trouble Envahissant du Développement). Un guide de diagnostic fiable. Selon cette classification, l'autisme est considéré comme un trouble plutôt qu'une maladie. (World Health Organization, 2004) La 11e version de CIM-11 est actuellement en cours de développement. La première version de CIM-11 a été publiée et commentée en octobre 2016, la version finale étant prévue pour 2018.

Tableau 1 : classification CIM-10 (Lenoir, P ;2007)

CIM - 9 , 1975	CIM-10 , 1993
Psychoses spécifiques de l'enfance	Troubles envahissants du développement
Autisme infantile	Autisme infantile Autisme atypique
Psychose désintégrative (syndrome de Heller) Autres (psychoses atypiques) Sans précision (psychose de l'enfant . schizophrénie de l'enfant)	Syndrome de Rett Autres troubles désintégratifs Troubles hyperactifs avec retard mental stéréotypés Syndrome d'Asperger Autres TED TED non spécifié

4.2 Le DSM

Actuellement, le guide de diagnostic le plus utilisé en psychiatrie est la 5e édition du DSM. C'est le résultat de l'APA (American Psychiatric Association), dont l'expertise fait autorité au niveau international.

Auparavant, le DSM-IV-TR (**American Psychiatric Association ; 2000**) définissait l'autisme et les troubles apparentés comme des "troubles envahissants du développement" (TED). Cela comprenait cinq sous-types d'autisme.

Trouble autistique, syndrome d'Asperger, trouble désintégratifs de l'enfance, trouble envahissant du développement (non spécifié) et syndrome de Rett. Par la suite, avec la publication du DSM-5 (**American Psychiatric Association ; 2013**), la catégorie diagnostique des TSA a été abandonnée et remplacée par la catégorie générale « Trouble du spectre autistique » (TSA). Cette catégorie comprend tous les sous-types précédemment regroupés dans TED (sauf syndrome de Rett).et enfin les TSA, sont classés dans la catégorie des troubles neurodéveloppementaux.

Tableau 2 : classification DSM (Lenoir, P ;2007)

DSM - III , 1980	DSM - IIR , 1987	DSM - IV , 1994
Troubles globaux du développement	Troubles envahissants du développement	Troubles envahissants du développement
Autisme infantile -syndrome complet -syndrome résiduel	Trouble autistique	Trouble autistique
Trouble global du développement débutant dans l'enfance -syndrome complet -syndrome résiduel Trouble global atypique du développement	TED non spécifié	Syndrome de Rett Troubles désintégratifs de l'enfance Syndrome d'Asperger TED non spécifié

4.3CFTMEA

Développée en France dans les années 1980, la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent est basée sur la théorie psychanalytique (**Martin-Guehl ; 2003**).

Le CFTMEA a classé l'autisme comme une psychose précoce, mais l'a rapproché de la CIM-10 et du DSM-IV pour une plus grande compatibilité avec la CIM-10 et a adopté le trouble envahissant du développement comme synonyme. Ancienne classification des psychoses précoces et introduction du syndrome d'Asperger et du trouble désintégratif de l'enfance (**Contejean et Doyen ; 2012**). Comme toutes les classifications, CFTMEA a été révisée plusieurs fois. La dernière version est CFTMEA R-2012 (**Misès ; 2012**).

On retient donc le terme TED, qui est devenu TSA et a fait consensus au niveau international.

Tableau 3 : CFTMEA (3e édition) (Lenoir, P ; 2007)

CFTMEA, 1993
Psychoses
Autisme infantile précoce type Kanner Autres formes de l'autisme infantile
Psychoses précoces déficitaires
Dysharmonies psychotiques
Schizophrénie de l'enfant.

Des similitudes entre ces taxonomies ont été relevées par divers auteurs, démontrant la nécessité d'aller vers des échanges internationaux communs. Le tableau 4 montre ces équivalences.

Tableau 4 : equivalences entre DSM-VI, CIM-10 et CFTMEA-R- 2000 (Lenoir, P ; 2007)

CIM - 10	DSM - IV	CFTMEA - R 2000
Troubles envahissants du développement	Troubles envahissants du développement	Chapitre 1. Autisme et troubles psychotiques 1.0 Psychoses précoces (troubles envahissants du développement)
F84.0 Autisme infantile	299.00 Trouble autistique	1.00 Autisme infantile précoce, type Kanner
F84.1 Autisme atypique	299.80 Trouble envahissant du développement non spécifié (y compris autisme atypique)	1.01 Autres formes de l'autisme 1.02 Psychose précoce déficitaire, retard mental avec troubles autistiques ou psychotiques
F84.2 Syndrome de Rett	299.80 Syndrome de Rett	1.05 Troubles désintégratifs de l'enfance
F84.3 Autre trouble désintégratif de l'enfance	299.10 Trouble désintégratif de l'enfance	1.05 Troubles désintégratifs de l'enfance
F84.4 Troubles hyperkinétiques associés à un retard mental et à des mouvements stéréotypés		
F84.5 Syndrome d'Asperger	299.80 syndrome d'Asperger	1.03 Syndrome d'Asperger
F84.8 Autres troubles envahissants du développement		1.02 Psychose précoce déficitaire, retard mental avec troubles autistiques ou psychotiques 1.04 Dysharmonies psychotiques 1.08 Autres psychoses précoces ou autres troubles envahissants du développement
F84.9 Troubles envahissants du développement, sans précision	299.80 Trouble envahissant du développement non spécifié	1.09 Psychoses précoces ou troubles envahissants du développement non spécifiés

De plus, une équipe américaine a travaillé sur la définition et la détection d'une nouvelle existence appelée trouble du développement multiple. Des similitudes avec la dysharmonie psychopathique française viendront enrichir la catégorie large et floue de l'autisme atypique (**Klin *et al* ; 1995**).



Chapitre 2

EPIDEMIOLOGIE



Au cours des 25 dernières années, il y a eu des changements importants dans l'épidémiologie des troubles du spectre autistique. En 1989, la prévalence de l'autisme était de 1 enfant sur 10 000 et 66 personnes autistes avaient un QI inférieur à 70. La prévalence est maintenant beaucoup plus élevée, avec environ 1 enfant aux États-Unis, mais seulement 38 personnes autistes avec un QI inférieur à 70 (**Dawson, G et Garnier, R ; 2013**).

L'augmentation de la prévalence des troubles autistiques est probablement due en grande partie à des critères de diagnostic élargis, à des dossiers de santé plus précis et à un accès plus facile aux services de diagnostic (**Hansen, S.N ; 2015**).

Selon un rapport de l'HAS de 2010, "les données épidémiologiques révèlent une variété de facteurs de risque et d'affections ou de troubles associés au TSA." Ces études suggèrent que les facteurs génétiques ont une forte influence sur le développement du TSA et proposent une discussion sur la diversité étiologique des TSA. Les facteurs psychologiques parentaux, en particulier les modèles d'interaction précoce avec les mères, n'expliquent pas le développement du TSA. Un consensus émerge sur le développement neurologique du TSA (**Haute Autorité de Santé ; 2010**).

1. La prévalence

Lorsque l'autisme a été découvert pour la première fois, on pensait qu'il s'agissait d'un trouble infantile rare. Dans la première étude épidémiologique, la prévalence (cas/population) de l'autisme au sens strict (autisme de Kanner), mais pas de tous les TSA, a été calculée et mesurée à partir d'enfants de 8 ans dans le comté de Middlesex (Angleterre). Les enfants jusqu'à 10 ans ont été inclus. La prévalence a été estimée à environ 4,5/10 000 (soit 0,04 %) après évaluation par questionnaire comportemental (**Lotter ; 1966**).

Eric Fombonne, dans une revue de 47 études, a rapporté des taux de prévalence très variables allant de 0,7 à 72,7 pour 10 000 personnes. Il a estimé la prévalence de l'autisme à 22 pour 10000 et la prévalence de tous les TED à 66,7 pour 10 000, et a trouvé une corrélation positive entre la prévalence et l'année d'étude un individu 1 sur 150 (**Fombonne ; 2009**).

Les données des Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis montrent que la prévalence des TSA aux États-Unis a été multipliée par plus de 75 au cours de la dernière décennie, passant de 1 sur 150 en 2002 à 88 en 2008. Une personne par personne et la prévention de l'administration de médicaments (CDC) (Centers for Disease Control and Prevention) (**Autism and Developmental ; 2012**)

Cette dernière a été réévalué, avec les dernières estimations en 2014 selon lesquelles 1 enfant sur 68 aux États-Unis est touché par l'autisme dans toutes les manifestations cliniques **(Development al Disabilities ; 2014)**.

L'Algérie ne dispose pas de données précises, mais selon le ministère de la Solidarité nationale, il y aurait environ 39 000 personnes autistes confirmées **(Ziani-Bey ; 2016)**. Bien que la prévalence de ces troubles soit encore inconnue dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire, il existe des preuves que la prévalence des troubles du spectre autistique augmente dans le monde entier.

Cette augmentation apparente de la prévalence peut s'expliquer de diverses manières comme suit :

- Élargissement des critères diagnostiques. Aujourd'hui, il est possible de reconnaître des cas précédemment non diagnostiqués qui sont plus légers que l'autisme typique **(King et Bearman ; 2009)**.
- Augmentation de l'âge des parents à la naissance, facteur de risque de TSA **(Gardener *et al* ; 2009)**.
- Effets des facteurs environnementaux tels que la pollution, les pesticides et autres toxines. Cependant, à quelques exceptions près, aucune preuve scientifique n'a jusqu'à présent prouvé une relation claire avec l'environnement **(Nevison ; 2014)**.

2. Rapport hommes-femmes (sexe ratio)

Le TSA, tout comme d'autres troubles neuropsychiatriques tels que le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ou le syndrome de Tourette, affectent plus souvent les garçons que les filles.

Les raisons précises de ce déséquilibre ne sont pas encore connues, mais il est probable que des facteurs biologiques et sociaux soient impliqués. Des facteurs protecteurs liés au sexe féminin et des facteurs de risque liés au sexe masculin pourraient jouer un rôle **(Constantino ; 2017)**.

Il est intéressant de constater que le déséquilibre entre les sexes dans les TSA diminue avec la sévérité des symptômes, en particulier en présence d'une déficience intellectuelle.

Par exemple, chez les enfants atteints de TSA avec un QI inférieur à 50, le ratio garçons/filles est inférieur à 2 :1, tandis qu'il peut atteindre 8 :1 chez les patients atteints de TSA sans déficience intellectuelle **(Miles *et al* ; 2005)**.

2.1 Mécanismes génétiques

Il existe des différences génétiques en jeu dans les TSA, impliquant notamment des gènes situés sur les chromosomes sexuels, Cela est prouvé par la présence de traits autistiques chez des individus porteurs de caryotypes anormaux, tels que ceux atteints du syndrome de Klinefelter (47, XXY) (**Bishop *et al* ; 2011**) ou du syndrome de Turner (45, X) (**Skuse *et al* ; 1997**) ainsi que chez les patients atteints du syndrome de Rett et du syndrome d’X-fragile.

De plus, de nombreux gènes liés à l’X, tels que NLGN3 et NLGN4X, sont associés aux TSA. Cependant, les gènes portés par les chromosomes sexuels ne peuvent être que partiellement responsables de la susceptibilité aux TSA, car la majorité des gènes à risque sont autosomiques.

2.1.1 Risque lié au chromosome Y

Le gène SRY principalement exprimé dans les testicules, il est également présent dans d’autres tissus tels que le cœur, les poumons, le foie, les reins et certaines régions cérébrales. Dans le cerveau humain, SRY est exprimé dans le rostre médian de l’hypothalamus et dans les cortex frontaux et temporaux (**Mayer *et al* ; 1998**).

Le gène SRY est responsable de la détermination du sexe masculin chez les mammifères. Il code pour un facteur de transcription qui régule positivement la biosynthèse de catécholamines cérébrales et l’expression du gène MAOA (monoamine oxidase A), qui est impliqué dans le métabolisme des catécholamines (**Milsted *et al* ; 2004**). MAOA a été associé à plusieurs troubles neuropsychiatriques à dominance masculine, notamment les TSA.

2.1.2 Facteurs protecteurs chromosome X

Les femelles ont deux chromosomes X, mais normalement un seul est exprimé. Un mécanisme épigénétique appelé "inactivation du chromosome X" permet de supprimer l’expression des gènes dans l’un des deux chromosomes, évitant ainsi un déséquilibre du dosage des gènes par rapport aux mâles.

L’inactivation du chromosome X se produit au stade du blastocyste est considérée comme aléatoire. Certaines cellules expriment alors l’allèle paternel ou maternel, entraînant un mosaïcisme au sein du même tissu.

Par conséquent, chez les femmes, l’allèle du chromosome X n’est exprimé que dans environ la moitié des cellules, ce qui peut atténuer les effets des mutations sur cet allèle.

Fait intéressant, une quinzaine de gènes situés sur le chromosome X échappent à cette inactivation et peuvent encore s'exprimer lorsqu'ils sont sur le chromosome inactivé (**Berletch *et al* ; 2011**). Cela suggère que deux copies d'un gène particulier peuvent être nécessaires pour un développement normal chez les femelles (**Marco et Skuse ; 2006**). Par conséquent, la possibilité que certains gènes liés à l'X aient des effets spécifiques au sexe ne peut être exclue. Même s'il est transcrit chez les deux sexes, le dosage des gènes peut être plus élevé chez les femelles avant que l'inactivation ne se produise ou parce que certains gènes échappent à l'inactivation.

De plus, certaines femmes peuvent subir une inactivation biaisée du chromosome X en faveur des chromosomes maternels ou paternels. Bien que ce mécanisme d'inactivation biaisé soit rare dans la population générale (**Amos-Landgraf *et al* ; 2006**), il est relativement fréquent chez les femmes porteuses de mutations liées à l'X (**Cazzola *et al* ; 2000**). Peut-être en raison de l'avantage des cellules porteuses d'un des allèles favorisant la croissance, par exemple (**Muers *et al* ; 2007**). Une étude de laboratoire de 2008 a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation au niveau de la population des taux d'inactivation asymétriques du chromosome X chez les patients atteints de TSA et leurs mères par rapport aux femmes témoins. Cependant, dans la même étude, des femmes de trois familles présentant des mutations liées à l'X (NLGN3, ATRX, MECP2) ont montré une inactivation biaisée du chromosome X, ce qui suggère que ce type d'analyse peut aider à identifier les cas de TSA (**Gong *et al* ; 2008**).

Enfin, la présence de régions imprimées sur le chromosome X peut également influencer les différences entre les sexes dans les compétences sociales. Par exemple la sévérité des déficits sociaux chez les patients atteints du syndrome de Turner varie selon l'origine parentale du chromosome X le défaut était plus important lorsque le chromosome X était d'origine maternelle. Ils ont ensuite émis l'hypothèse qu'il existe une région issue du chromosome X paternel qui protège contre les déficiences sociales (**Skuse *et al* ; 1997**).

Ainsi, les hommes héritent uniquement du chromosome X maternel, tandis que les femmes portent à la fois des copies maternelles et paternelles, ce qui les expose à un risque accru de ces déficiences et, par conséquent, de TSA.

2.1.3 Pénétrance incomplète

Une analyse des données génétiques de la Simons Simplex Collection (SSC) a révélé que les nouvelles CNV portées par les filles autistes affectent, en moyenne, plus de gènes que les garçons atteints de TSA (**Sanders *et al* ; 2011**).

Notamment au niveau des microduplications (**Levy *et al* ; 2011**). De plus, les gènes affectés par ces CNV étaient fonctionnellement plus importants (**Gilman *et al* ; 2011**).

Les filles atteintes de TSA ont une fréquence plus élevée de CNVs à forte pénétrance et de délétions de gènes cibles de la protéine FMRP (**Pinto *et al* ; 2014**).

Une autre étude a montré des taux de mutation plus élevés chez les filles atteintes de troubles neurodéveloppementaux que chez les garçons atteints de troubles neurodéveloppementaux (**Jacquemont *et al* ; 2014**).

Prises ensemble, ces études suggèrent qu'il existe un seuil de résistance aux mutations plus élevé chez les femmes.

Fait intéressant, une étude de 2009 a montré que le sex-ratio TSA diminuait avec l'augmentation de l'âge paternel à la conception. Si le père avait moins de 30 ans, le sex-ratio était de 6,2 mais chute à 1,2 si le père a plus de 45 ans au moment de la conception (**Anello *et al* ; 2009**).

2.2 Autres mécanismes

2.2.1 Effets de la testostérone

Il y a des preuves que la testostérone a un effet sur le développement cérébral pendant les périodes pré et post natales (**Auyeung *et al* ; 2010**) ce qui rend le cerveau masculin plus vulnérable pendant le neurodéveloppement. (**Auyeung *et al* ; 2013**).

Les niveaux de la testostérone fœtale sont négativement corrélés avec certains traits sociaux tels que la fréquence des contacts visuels, la richesse du vocabulaire de l'enfant, la qualité des relations sociales, l'empathie et la capacité à reconnaître des émotions complexes (**Chapman *et al* ; 2006**).

En revanche, il existe une corrélation positive entre les niveaux de la testostérone fœtale et la présence d'intérêts restreints.

Il y a une corrélation positive entre les niveaux de la testostérone fœtal et la présence de traits autistiques chez les enfants âgés de 18 à 24 (Auyeung *et al* ; 2010, 2012) mois et entre 6 et 10 ans (Auyeung *et al* ; 2009).

2.2.2 Différences phénotypiques

Il y a des différences entre les garçons et les filles atteints de TSA en ce qui concerne certains traits autistiques. Les garçons présentent souvent des symptômes plus importants tels que les stéréotypies, les comportements répétitifs restreints, ainsi que des comportements agressifs et de l'hyperactivité.

Les filles, quant à elles, souffrent plus souvent d'anxiété ou de la dépression, ces différences pourraient expliquer pourquoi les garçons sont plus souvent diagnostiqués que les filles (Giarelli *et al* ; 2010).

Plusieurs études ont montré que les filles avec TSA ont de meilleures compétences sociales et émotionnelles que les garçons avec TSA et peuvent camoufler leurs déficiences sociales en se souvenant et en imitant les comportements sociaux typiques (Head *et al* ; 2014).

La surreprésentation masculine dans les TSA peut également être due à biais dans les outils de diagnostic, comme ADOS ou ADI-R, qui sont mieux pour la détection de ces troubles chez les garçons, mais y penser trop peu pour les filles ont des symptômes plus subtils.

Par exemple, une récente étude en laboratoire de deux groupes indépendants a montré qu'il y avait des différences significatives entre les sujets mâles et femelles à plusieurs niveaux de l'ADI-R.

Les mâles obtiennent de meilleurs résultats en matière de « concentration » Inhabituel », « intérêts limités » et « jeu imaginaire », tandis que les femelles à TSA ont obtenu un score élevé à l'item « Diversité exprimée » « Expressions faciales pour la communication », « automutilation » et « capacité Cartographie » (Beggiato *et al* ; 2017).



Chapitre 3
ETIOLOGIE



1. Facteurs environnementaux

1.1 Dimension chimique

Les facteurs chimiques étudiés en relation avec le TSA comprenaient des substances chimiques environnementales, des vaccins, des médicaments et l'abus de drogues. Les articles sur l'exposition aux substances chimiques de l'environnement et aux vaccins ont représenté environ 40% de la dimension chimique.

1.1.1 Substances chimiques de l'environnement

Les métaux lourds étaient les principales substances chimiques de l'environnement analysées dans le contexte du TSA. Ils ont été trouvés dans des échantillons biologiques prélevés chez les enfants, suivis des polluants atmosphériques. Les analyses ont été réalisées dans le contexte d'études cas-témoins. Certaines études (**Roberts EM *et al* ; 2007**) ont examiné les liens entre l'exposition prénatale ou périnatale à des substances chimiques et antiparasitaires utilisées au travail (**Windham GC *et al* ; 2013**).

1.1.1.1 Les métaux lourds

De nombreuses études ont analysé les bios marqueurs de l'exposition postnatale aux métaux lourds, en particulier le mercure, chez les enfants atteints de TSA par rapport aux enfants sans TSA. L'évaluation de l'émail dentaire des bébés a également été utilisée pour déterminer l'exposition prénatale. Les cinq métaux lourds les plus étudiés étaient le mercure, le plomb, le cadmium, l'aluminium et l'arsenic.

1.1.1.2 Mercure : bio marqueurs et sources D'exposition

Le mercure a été étudié en relation avec le TSA en raison de la similarité de leurs symptômes. Les biomarqueurs de l'exposition au mercure ont été analysés chez les enfants atteints de TSA mais les résultats manquaient d'uniformité. Les porphyrines urinaires ont également été étudiées comme biomarqueurs possibles de l'exposition au mercure où des concentrations élevées de porphyrines ont été découvertes chez les enfants TSA, mais aucune étude n'a mesuré l'exposition au mercure à l'exception d'un cas où aucun lien avec le TSA n'a été trouvé (**Cobigo Vet *al* ; 2012**).

Les études écologiques ont montré une corrélation entre les émissions de mercure dans l'environnement et une augmentation significative de TSA (**Palmer RF *et al* ; 2006**).

Les études ont également examiné les sources d'exposition prénatale et postnatale au mercure, telles que les amalgames dentaires de la mère et la consommation alimentaire de la mère durant la grossesse ou celle de l'enfant, mais les résultats n'étaient pas uniformes (**Geier DA et al ; 2009**).

Une revue systématique de la littérature menée en 2012 a conclu que le lien entre l'exposition au mercure et le TSA restait incertain en raison de problèmes méthodologiques tels que la petite taille de l'échantillon et la variabilité des critères de diagnostic (**Cobigo V et al ; 2012**).

De plus, une méta-analyse a suggéré que l'analyse du mercure dans les cheveux pouvait ne pas être fiable. L'utilisation des concentrations de mercure dans le sang ou les cheveux pour mesurer l'exposition prénatale ou postnatale est également incertaine, étant donné la demi-vie relativement courte du mercure.

1.1.1.3 Autre métaux lourds

Il y a eu des études qui ont examiné le lien entre d'autres métaux lourds et le TSA. Les métaux lourds les plus étudiés étaient le plomb, le cadmium, l'aluminium et l'arsenic. Cependant, les résultats étaient contradictoires et la plupart des études n'ont révélé aucun lien important entre l'aluminium et le TSA. Aucune des études n'a porté sur les sources possibles d'exposition.

1.1.2 Polluants

Il y a peu d'études (**St-Hilaire S ; 2012**) qui ont examiné la relation entre la qualité de l'eau potable et le TSA.

Alors que la pollution de l'air liée à la circulation automobile peut causer des problèmes de santé respiratoire et cardiovasculaire, ainsi que des problèmes neurologiques en déclenchant un stress oxydatif, qui est une anomalie physiologique courante chez les sujets TSA.

Cependant, autres études ont révélé des preuves cohérentes d'un lien entre l'exposition prénatale, périnatale ou précoce à la pollution atmosphérique due à la circulation et le TSA.

Les études (**Becerra TA et al ; 2013, Volk HE et al ; 2013**) ont également montré que le lieu de résidence de la mère dans des zones avec une exposition accrue aux polluants atmosphériques était lié à un risque accru de TSA chez l'enfant.

Certaines études ont montré un lien entre l'exposition prénatale à la pollution de l'air liée à la circulation et le TSA, mais il n'y a pas encore de preuves concluantes pour d'autres polluants tels que l'ozone troposphérique les particules de moins de 10 µmles solvants et les métaux chlorés recherches se poursuivent pour mieux comprendre ces liens potentiels (**Becerra TA *et al* ; 2013, Kalkbrenner AE *et al* ; 2010**).

1.1.3 Vaccins et médicaments

1.1.3.1 Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la Rubéole (ROR)

Depuis la publication de l'étude de Wakefield (**Wakefield AJ *et al* ; 1998**) sur la série de cas a remis en question l'innocuité du vaccin ROR.

Cependant, des études cas-témoins, de séries chronologiques (**Mrozek-Budzyn D *et al* ; 2010, Uno Y *et al* ; 2012**) n'ont pas révélé de lien important entre le vaccin ROR et le TSA. Les études les plus fiables n'ont pas permis d'établir un lien de cause à effet.

1.1.3.2 Vaccins contenant du thimérosal et Immunoglobulines

Des recherches ont été menées sur le thimérosal, un agent de conservation contenant 50% d'éthylmercure et utilisé dans les vaccins à flacons multiples comme le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche. Les recherches ont été motivées par les préoccupations liées à la surexposition au mercure résultant de l'expansion des calendriers de vaccination infantile.

Les d'autres recherches ont examiné le thimérosal contenu dans les immunoglobulines Rh administrées aux femmes enceintes souffrant d'incompatibilité Rh comme source d'exposition prénatale au mercure.

a) Exposition postnatale au thimérosal : Vaccins au cours de la petite enfance

La plupart des études (**Young HA *et al* ; 2008**) qui ont trouvé un lien entre les vaccins infantile contenant du thimérosal et le TSA n'ont pas pris en compte des facteurs de confusion potentiels, tels que l'âge et le sexe de l'enfant, contrairement à la plupart des études qui n'ont trouvé aucun lien.

Deux études de cohorte trouvé un lien ont été critiquées car elles ont utilisé une base de données sur les effets secondaires qui pourrait être biaisée et peu fiable et aucun lien n'a été trouvé entre les marqueurs auto-immuns et TSA (**Doja A et Roberts W ; 2006**).

b) Exposition prénatale au thimérosal immunoglobulines Rh et anti-D

Certaines études, principalement des études cas-témoins de grande envergure, ont rejeté l'existence d'un lien entre l'exposition prénatale de la mère à des immunoglobulines Rh contenant du thimérosal et le TSA après contrôle des caractéristiques de la mère ou de la naissance (**Blaurock-Busch E et al ; 2011**). D'autres études ont trouvé des liens significatifs, mais sans prendre en compte les facteurs de confusion possibles.

1.1.3.3 Médicaments

L'utilisation croissante d'antidépresseurs (**Good P ; 2009**), d'antibiotiques (**Fallon J ; 2005**) et d'acétaminophène suggère qu'il n'y a pas de lien entre l'utilisation de ces médicaments et l'augmentation concomitante de la prévalence des TSA dans les années 1980. Il y a des spéculations à ce sujet.

Une étude récente d'une association entre certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (**ISRS**, une classe d'antidépresseurs) et les TSA a été menée, et l'analyse soutient des preuves biologiquement plausibles d'une association. Ils sont basés sur des recherches faites sur des animaux et sur scène Préclinique (**Harrington RA et al ; 2013**).

Des études cas-témoins ont montré une association modérée entre l'utilisation prénatale d'ISRS et les TSA. Cependant, si elle est causale, l'utilisation prénatale d'antidépresseurs pourrait expliquer moins de 1 % des cas de TSA (**Rai D et al ; 2013**).

Deux revues de la littérature citent plusieurs études cliniques qui fournissent des preuves d'une prévalence accrue de TSA chez les enfants. Exposition précoce de la grossesse à l'acide valproïque (ou valproate), un médicament antiépileptique normal thymique tératogène à large spectre, par rapport aux enfants non exposés (**Roulet FI et al ; 2013**).

Une vaste étude de cas prospective démontre également une association entre l'exposition prénatale au valproate et le risque absolu de TSA (4,42% sur 14 ans) (**Grønberg TK et al ; 2013**).

La recherche suggère qu'il pourrait y avoir un lien entre la prise d'antibiotiques avant la naissance ou au début de la vie et l'autisme (**Atladóttir HÓ et al ; 2012**).

Il existe une association contextuelle entre la consommation prénatale d'acétaminophène et les taux de circoncision (une alternative à l'acétaminophène couramment

utilisée après la circoncision) et l'utilisation d'acétaminophène après la vaccination ROR (**Bauer AZ et Kriebel D ; 2013**).

Il a été suggéré qu'il existe des mécanismes biologiquement plausibles associés au système endocannabinoïde qui pourraient influencer le développement du système nerveux central (SNC) et une altération de la capacité de détoxification après un surdosage.

1.1.4 Usage de drogues

Plusieurs études ont Usage de drogues

1.1.4.1 Fumée de tabac

Bien qu'une méta-analyse n'ait pas trouvé de lien important entre le tabagisme pendant la grossesse et le TSA (**Haglund NG, Källén KB ; 2011**), certaines études ont montré un lien entre le tabagisme pendant la grossesse et certaines sous-catégories de TSA (**Gardener *et al* ; 2009**) telles que le syndrome d'Asperger ou le TED-NS (**Tran PL *et al* ; 2013**) De plus, des études cas-témoins (**Blaurock-Busch E *et al* ; 2011**) ont suggéré qu'il pourrait y avoir un lien entre l'exposition de la mère à la fumée de tabac ambiante et le TSA chez les enfants, bien que ces études soient modestes.

1.1.4.2 L'alcool

Bien qu'une étude, n'ait trouvé aucune corrélation entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et le TSA une petite étude clinique a démontré qu'une consommation importante d'alcool pendant la grossesse était liée au TSA.

1.2 Dimension physiologique

L'utilisation croissante d'antidépresseurs, d'antibiotiques et d'acétaminophène suggère qu'il n'y a pas de lien entre l'utilisation de ces médicaments et l'augmentation concomitante de la prévalence des TSA dans les années 1980 il y a des spéculations à ce sujet.

1.2.1 Caractéristiques des parents

1.2.1.1 L'âge des parents

Deux revues systématiques de la littérature ont rapporté une association entre les parents vieillissants et les TSA (**Guinchat V *et al* ; 2012, Sandin S *et al* ; 2012**) une méta-

analyse de 2011 a calculé un rapport de cotes (CP) groupé pour le TSA de 1,78 (intervalle de confiance [IC à 95 %] : 1,52 à 2,07 pour les pères de 40 à 49 ans par rapport à ceux de 29 ans ou moins) (**Hultman CM *et al* ; 2011**).

Deux autres études ont trouvé une forte association avec le TSA (**Sandin S *et al* ; 2013**, **van Balkom ID *et al* ; 2012**). On pense que de nouvelles mutations et mutations du nombre de copies du génome sont impliquées en tant que mécanismes potentiels, car elles augmentent avec l'âge des parents (**Kong A *et al* ; 2012**) aucun lien trouvé entre les hommes présentant des caractéristiques de type autistique et la parentalité ultérieure (**Puleo CM *et al* ; 2008**).

Une méta-analyse de 2012a trouvé un risque relatif (RR) de 1,31 (IC à 95 % : 1,19 à 1,45 chez les mères de 35 ans et plus par rapport aux mères de 25 à 29 ans). Depuis la dernière revue systématique de la littérature (**Sandin S *et al* ; 2012**), deux études ont trouvé une association significative entre le vieillissement maternel et les TSA (**Lyall K *et al* ; 2012**, **AL-Jammas IK, AL-Dobooni RMY ; 2012**).

Lors de la prise en compte de l'âge du conjoint, des études ont montré que l'âge paternel et maternel étaient des facteurs de risque indépendants de TSA (**Durkin MSet *al* ; 2008**) sans preuve d'un effet synergique. D'autres études ont considéré la multicollinéarité de l'âge maternel et paternel et ont trouvé que le vieillissement maternel était le facteur indépendant le plus important contribuant à l'effet de l'âge parental.

1.2.1.2 Maladies et problèmes chroniques de la mère

Preuves des liens Entre certains problèmes chroniques des mères telles que la prise de poids, l'obésité et le diabète d'un côté, TSA de l'autre Les enfants, par contre. Deux (**Krakowiak P, *et al* ; 2012**) études Il existe des liens positifs entre les quatre rapports Problèmes maternels chroniques (mesures combinées) et TSA (**Visser JC *et al* ; 2013**) ou Deux (**Dodds L *et al* ; 2011**) études sur le TSA un tiers de la cohorte a signalé un lien entre le poids avant la grossesse est important, Prise de poids pendant la grossesse et D'une part, l'obésité précoce, TSA, d'autre part. Une méta-analyse de 2009 a rapporté une association positive entre Diabète gestationnel maternel (**Gardener H *et al* ; 2009**).et administration de la sécurité dans les transports. Depuis, les conclusions sont contradictoires (**Krakowiak P *et al* ; 2012**) même si certains Ces études ne distinguaient pas le diabète gestationnel du diabète avant la grossesse.

1.2.2 Les hormones

1.2.2.1 Testostérone prénatale

Plusieurs études, dont trois méta-analyses (**Hönekopp J ; 2012**) et une étude cas-témoin (**Bruin EI *et al* ; 2006**) ont suggéré un lien entre les concentrations élevées de testostérone avant la naissance et le TSA ou le TSA.

Cependant, une étude de cohorte (**Whitehouse AJ *et al* ; 2012**) n'a pas trouvé de corrélation importante entre les concentrations néonatales de testostérone et le TSA.

1.2.2.2 Hormones thyroïdiennes

La dysfonction de la thyroïde, qu'elle soit causée par l'exposition avant la naissance ou au début de la vie, les métaux lourds ou les produits chimiques perturbateurs du système endocrinien, ou des carences alimentaires, peut affecter le développement neurologique (**Cock M *et al* ; 2012**).

Cependant, les preuves sur le lien entre les concentrations néonatales ou maternelles d'hormone thyroïdienne et le TSA sont limitées et manquent d'uniformité (**Korzeniewski SJ *et al* ; 2013**).

1.2.3 Complications au cours de la grossesse

Il y a eu des études qui ont montré un lien entre les complications prénatales et néonatales de la grossesse et le TSA. Cependant, les résultats sont mitigés en ce qui concerne l'éclampsie et l'hypertension induite par la grossesse. De plus, plusieurs autres études ont également manqué de cohérence dans leurs conclusions.

1.2.3.1 Poids à la naissance et âge gestationnel

Il y a eu des études (**Gardener H *et al* ; 2011**) qui ont montré que l'insuffisance de poids à la naissance était un facteur de risque important pour le TSA. Cependant, les résultats sont mitigés dans les études les plus récentes. La plupart des études ont utilisé un seuil de poids à la naissance de 2500g pour déterminer l'insuffisance de poids.

Il y a des preuves qui suggèrent un lien entre un âge gestationnel peu avancé et le TSA, mais les résultats sont mitigés. Les estimations de l'effet sur le TSA ont varié de 1,4 à

4,7 selon les études. La plupart des études ont utilisé un seuil de 37 semaines pour définir les naissances prématurées (**Losh M *et al* ; 2012**).

Il ya un lien entre les enfants petits pour l'âge gestationnel et le TSA, ainsi qu'entre une déviation de la croissance du fœtus (**Abel KM *et al* ; 2013**) et de son développement physique et l'apparition du TSA.

1.2.3.2 Grappe de complications de la grossesse

Plusieurs études, dont quatre études de cohorte, ont trouvé un lien important entre les complications de la grossesse et le TSA (**Tudor ME *et al* ; 2012**) les revues systématiques de la littérature ont également soutenu l'existence de ce lien.

Les chercheurs s'entendent en général pour dire qu'il y a un lien entre la présence de multiples facteurs et le TSA, bien que les types de complications de la grossesse analysées variaient selon les études (**Guinchat Vet *al* ; 2012**).

Constaté une diminution de meilleure optimalité prénatale et néonatale plus claire que la sous-optimalité périnatale dans les TSA parce que ces critiques ; Cependant, selon la littérature, des études de cohorte prospectives ont trouvé une association significative avec la présence d'au moins quatre facteurs obstétricaux sous-optimaux. (Principalement prénatal et périnatal) à la première naissance et TSA (**Lyll K *et al* ; 2012**) autres études ont révélé que les problèmes de naissance sous-optimaux (**Dodds L *et al* ; 2011**) et les complications de la grossesse prénatale (**Burstyn I *et al* ; 2011**) étaient plus fréquents chez les enfants atteints de TSA que chez les enfants sans TSA.

Une revue systématique de la littérature (**Gardener H *et al* ; 2011**) a révélé que l'hypoxie fœtale (déficit d'oxygène intra-utérin) et l'étiologie des TSA. Cependant, une étude de cohorte basée sur la population (**Burstyn I *et al* ; 2011**) a trouvé une faible association entre l'hypoxie fœtale et le TSA.

1.2.4 Caractéristiques de la naissance

1.2.4.1 Ordre et espacement des naissances

Les enfants aînés sont plus susceptibles d'être diagnostiqués avec un TSA que les enfants nés au troisième rang ou plus tard. Les études ont montré que les enfants aînés ont un risque de TSA plus élevé de 61 % que les enfants nés plus tard (**Gardener H *et al* ; 2009**).

Cependant, il y a des facteurs contradictoires car les enfants nés plus tard dans des familles plus nombreuses sont également plus susceptibles d'avoir un TSA. Des études ont également lié la gravité des symptômes du TSA à l'ordre de naissance, mais les résultats ne sont pas concluants.

Des études ont établi un lien entre un intervalle de moins de 28 mois (**Dodds L et al ; 2011**), entre les grossesses ou de moins d'un an et l'autisme chez le deuxième enfant (**Cheslack-Postava K et al ; 2011**).

1.2.4.2 Autres caractéristiques de la naissance

Plusieurs études ont établi un lien entre les naissances multiples et le TSA, selon une méta-analyse et une étude de cohorte, tandis qu'une étude écologique n'a pas trouvé de lien (**Van Naarden Braun K et al ; 2008**). En outre, une méta-analyse a montré une association importante entre les naissances estivales et le TSA (**Gardener H et al ; 2011**).

1.2.5 Anomalies immunitaires

Plusieurs études ont été menées sur la dysrégulation immunitaire, qui a été identifiée comme l'une des principales anomalies physiologiques dans les cas de TSA (**Rossignol DA et Frye RE ; 2012**).

Les premiers résultats ont suggéré un lien possible entre le TSA et deux types de dysfonctionnement immunitaire, l'auto-immunité et l'inflammation du cerveau (**Cohly HH et Panja A ; 2005**).

De plus, une réduction significative de la concentration d'immunoglobuline G a été observée chez les nouveau-nés qui ont par la suite été diagnostiqués avec un TSA, par rapport à ceux qui n'ont pas été diagnostiqués avec un TSA. Ces résultats ont été obtenus à partir d'échantillons de sang archivés (**Grether JK et al ; 2010**).

1.2.5.1 Maladies auto-immunes

Plusieurs études ont examiné le rôle de l'auto-immunité dans le TSA. Trois études castémoin ont montré que les mères d'enfants atteints de TSA ou d'autisme présentent une réactivité plus élevée des anticorps aux protéines du cerveau fœtal humain que les mères d'enfants sans TSA (**Braunschweig D et al ; 2013**).

De plus, les enfants atteints de TSA limité ont présenté une élévation des concentrations d'auto-anticorps des récepteurs du folate sérique, ce qui peut bloquer le transfert de folate au fœtus pendant la grossesse et accroître les risques d'anomalies du tube neural. Les concentrations élevées d'auto-anticorps ont également été observées chez au moins un parent d'enfants atteints de TSA (**Ramaekers VT *et al* ; 2007**).

D'autres études ont été menées pour explorer la relation entre les antécédents familiaux de maladies auto-immunes (**Atladóttir HO *et al* ; 2009**) et le trouble du spectre autistique (TSA) ou la régression autistique (**Molloy CA *et al* ; 2006**). Bien que certaines d'entre elles aient suggéré un lien, d'autres n'ont trouvé aucune corrélation.

Les maladies auto-immunes spécifiques associées au TSA variaient selon les études. Les preuves du rôle de l'auto-immunité dans le TSA proviennent principalement de modèles animaux et d'études cliniques sur des sujets humains, mais il reste à déterminer les fonctions des auto-anticorps susceptibles d'avoir une incidence sur le développement neurologique (**Fox E *et al* ; 2012**).

1.2.6 Inflammation du cerveau

Les études cliniques sur des animaux et des humains ont suggéré que l'inflammation du cerveau pourrait être un facteur contribuant au développement du TSA. Les chercheurs ont découvert que des accidents immunitaires précoces, tels que l'exposition à des substances toxiques, des additifs alimentaires ou le stress, peuvent déclencher une cascade d'excitotoxicité dans le cerveau (**Hagberg H *et al* ; 2012**) qui peut être liée à une dysrégulation de la neurotransmission du glutamate (**Blayloc kR ; 2009**) cette cascade peut déclencher la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui entraîne une inflammation chronique qui peut avoir des répercussions sur le développement neurologique et être liée au TSA.

De nouvelles preuves, principalement tirées d'études cas-témoins, ont montré une production accrue de cytokines pro-inflammatoires chez les enfants atteints de TSA, ainsi que dans le liquide amniotique de leur mère (**Abdallah MW *et al* ; 2012**), Cependant, il y a eu une baisse de la concentration de cytokines chez les nouveau-nés.

Les enfants atteints de TSA présentent également une altération importante de la fonction immunitaire cellulaire adaptative, qui peut refléter une activation défectueuse du

système immunitaire. En outre, il n'y a pas de différence significative dans les concentrations de certaines chimiokines dans le sang du nouveau-né et le liquide amniotique (**Abdallah MW et al ; 2012, Abdallah MW et al ; 2013**) sauf dans un sous-groupe avec un diagnostic de TSA basé sur les critères de diagnostic les plus récents.

1.2.7 Maladies infantiles associées

1.2.7.1 Jaunisse néonatale

La jaunisse néonatale est préoccupante car la bilirubine non conjuguée peut être toxique pour le système nerveux central en développement. Deux études (**Maimburg RD et al ; 2008, Maimburg RD et al ; 2010**) et deux revues systématiques de la littérature ont examiné ce facteur de risque. Selon les revues systématiques de la littérature, un lien a été établi entre l'hyperbilirubinémie et un risque accru d'autisme, avec un effet sommaire estimé à 1,87 (IC à 95 % : 1,01 à 3,47) d'après la méta-analyse (**Guinchat V Korzeniewski SJ ; 2012**).

1.2.7.2 Troubles épileptiques

Une méta-analyse n'a révélé aucun lien important entre les crises d'épilepsie néonatales et le TSA. Cependant, des études de taille modeste ont fourni des preuves d'un lien potentiel (**Zhang Y et al ; 2012**).

1.2.7.3 Stress oxydatif

Plusieurs études cliniques et animales ont montré que le stress oxydatif jouait un rôle dans le développement du trouble du spectre autistique (TSA) (**Rossignol DA et Frye RE ; 2012**). Les biomarqueurs du stress oxydatif et les déficits des systèmes antioxydants ont montré une altération des niveaux des systèmes de défense contre le stress oxydatif tels que les métallothionéines et les enzymes antioxydants (**Vergani L et al ; 2011, Parellada M et al ; 2012**).

D'autres marqueurs du stress oxydatif, tels que les anomalies du métabolisme des thiols, la présence d'acides organiques urinaires et l'élévation des concentrations des ions plomb et potassium, peuvent également être associés à la toxicité des métaux lourds ou à une faible capacité de détoxification. Ces résultats suggèrent que le stress oxydatif peut jouer un rôle important dans le développement du TSA.

1.3 Dimension nutritionnelle

Les facteurs nutritionnels les plus étudiés en relation avec le trouble du spectre autistique sont les carences en minéraux et les concentrations d'oligoéléments, suivis de la carence en vitamine D.

1.3.1 Minéraux et oligoéléments

Les études examinant la relation entre les carences en minéraux et les concentrations d'oligoéléments chez les enfants atteints de trouble du spectre autistique (TSA) se sont principalement appuyées sur des études cas-témoins analysant des échantillons de cheveux, mais les résultats ont été peu concluants.

Les études portant sur les liens entre le TSA et les concentrations de zinc, de fer, de magnésium, de cuivre, de molybdène, de nickel et de sélénium, ont produit des résultats contradictoires. Des carences en calcium ont également été documentées chez les enfants atteints de TSA, mais avec un manque de cohérence (**Blaurock-Busch *et al* ; 2012, Chen MH *et al* ; 2013**).

Concentrations de cobalt, de chrome et de manganèse entre les enfants atteints ou non de TSA ou d'autisme étaient pour la plupart insignifiantes.

1.3.2 Vitamine D

La vitamine D est importante pour le développement neurologique, les réactions anti-inflammatoires (**DeLuca GC *et al* ; 2013**) et les modes de détoxification. Bien que les preuves de l'association entre une carence en vitamine D et le TSA soient limitées et indirectes, certaines études (**Shamberger RJ ; 2011, Grant WB et Soles CM ; 2009**) ont montré un lien entre une carence en vitamine D chez les mères ou chez leurs enfants atteints de TSA et l'apparition de TSA.

La migration peut jouer un rôle dans l'étiologie du TSA, car les taux de prévalence de l'autisme sont plus élevés chez les immigrants des pays du nord de l'Europe et parce que les immigrants à la peau foncée sont plus sensibles à la carence en vitamine D en raison de la pigmentation de leur peau (**Dealberto MJ ; 2011**).

1.3.3 Alimentation des nourrissons

Il y a peu d'études sur les méthodes d'alimentation des nourrissons dans le contexte du TSA, mais certaines études ont établi un lien entre l'absence d'allaitement ou le début tardif de l'allaitement et le TSA (Al-Farsi YM *et al* ; 2012).

1.3.4 Acide folique

Les preuves à l'appui d'un lien entre l'apport en acide folique et le TSA sont très rares, même si une étude récente a révélé que l'absorption d'acide folique par la mère peut agir contre le TSA (Surén P *et al* ; 2013).

La situation socioéconomique, l'origine ethnique, le statut vis-à-vis de l'immigration et le stress sont des facteurs sociaux analysés de façon récurrente (Beard CM *et al* ; 2011).

1.4 Dimension sociale

Le TSA est souvent étudié en relation avec des facteurs sociaux tels que la situation socioéconomique, l'origine ethnique, le statut vis-à-vis de l'immigration et le stress.

1.4.1 Situation socioéconomique

Certaines études ont trouvé une corrélation positive entre un statut socio-économique élevé et le TSA, tandis que d'autres ont trouvé une corrélation négative.

Cependant, des études menées dans des pays avec des systèmes de santé universels ont suggéré que la relation entre le statut socio-économique et le TSA pourrait être due à des inégalités dans l'accès aux services de santé, avec un sous-diagnostic de TSA dans les familles à faible statut socio-économique.

De plus, une analyse spatiale de l'incidence de TSA en Californie a révélé un taux d'incidence plus élevé qui était indépendamment corrélé à des niveaux d'éducation parentale plus élevés. En somme, la relation entre le statut socio-économique et l'autisme est complexe et nécessite des recherches supplémentaires (Schrieken M *et al* ; 2013, Stein D *et al* ; 2006).

1.4.2 Origine ethnique

La plupart des études ont constaté un lien important entre l'origine ethnique de la mère et le (TSA) ; A l'exception d'une étude réalisée au Royaume-Uni.

Les enfants issus de groupes ethniques minoritaires étaient moins susceptibles de recevoir un diagnostic de TSA, avec des chiffres allant de 0,33 à 0,83 pour certains groupes ethniques non blancs par rapport aux personnes blanches d'origine non hispanique.

Les enfants d'origine ethnique noire, hispanique ou « autre » étaient moins susceptibles que les enfants blancs d'avoir le TSA, qui était plus prononcé chez les enfants de certains groupes ethniques atteints de déficience intellectuelle.

Cependant, cette constatation peut être attribuable à un biais de détermination dans l'évaluation différentielle des problèmes intellectuels et développementaux des enfants **(Hönekopp J ; 2012)**.

1.4.3 Statut vis-à-vis de l'immigration

Les études ont montré que la migration peut affecter la prévalence du trouble du spectre autistique (TSA) **(Emerson E ; 2012 , van der Ven *et al* ; 2013)**.

Les mères immigrantes ont une prévalence plus élevée de descendants atteints de TSA. En particulier selon des études réalisées en Suède, au Royaume-Uni et en Australie un métaanalyse a révélé un lien entre les mères immigrantes et le TSA.

Ce lien était statistiquement significatif dans les pays nordiques, où le risque augmentait de 58% chez les enfants dont la mère était d'origine étrangère **(Gardener H *et al* ; 2009)**.

1.4.4 Stress chez la mère

Exposition prénatale aux facteurs de risque le stress environnemental, en particulier des anomalies immunologiques et neuro-inflammatoires associées au stress et à un dysfonctionnement placentaire peuvent avoir effets sur le développement neurologique Fœtal, peut jouer un rôle étiologie des TSA **(Hoshiko S *et al* ; 2011)**.

Une revue systématique de 2012 a conclu que des recherches supplémentaires sont nécessaires sur ce lien pour générer des preuves tangibles (**Guinchat V *et al* ; 2012**).

Depuis, une étude de cohorte et une des études cas-témoins rapportent une association stress maternel pendant la grossesse et la conception des enfants affectés TSA, tandis que trois études de cas les témoins n'ont trouvé aucun lien, dans bon nombre de ces études, le « facteur Comment définir « stresser » (**Roberts AL *et al* ; 2013, Rai D *et al* ; 2012**).

Généralement comme tout type d'événement stressant ou plus spécifiquement associés à certains événements stressants amour enfance violence enfance.

1.5 Autres dimensions

Plusieurs autres facteurs ont été étudiés pour leur lien potentiel avec le TSA, en plus des dimensions chimiques, physiologiques, nutritionnelles et sociales.

Les naissances d'enfants atteints d'autisme se produisent par grappes géographiques, suggérant que des facteurs locaux pourraient influencer la prévalence (**Grether JK *et al* ; 2010**).

Bien qu'il soit plausible que les rayons électromagnétiques soient un facteur de risque biologique, il n'y a pas encore de preuve épidémiologique pour étayer cette hypothèse.

Enfin, certaines études n'ont pas trouvé de lien important entre l'exposition prénatale aux ultrasons et le TSA (**Stoch YK ; 2012**).

2. Outils de diagnostic

2.1 Diagnostic clinique

À ce jour, il n'existe pas de marqueurs biologiques ou d'imagerie fiables pour diagnostiquer les TSA (**Riva *et al* ; 2013**). Le diagnostic repose donc exclusivement sur l'évaluation clinique des sujets et repose principalement sur les instruments basés sur les critères DSM-IV et CIM-10 les plus couramment utilisés sont :

a) Autism Diagnostic Interview Revised English, ADI-R (Autism Diagnostic Interview Revised)

L'ADI-R est un entretien avec le parent (ou tuteur). Les questions vous permettent de rechercher des symptômes de TSA dans trois domaines : interaction sociale, communication, comportements restreints, stéréotypés et répétitifs. Ce type de diagnostic est destiné aux enfants dont l'âge mental est supérieur à un an et demi (**Lord *et al* ; 1994**). L'outil a été traduit et validé en français (**Rogé *et al* ; 2011**).

Récemment, un nouveau questionnaire sensible au niveau de langage a été développé à des fins de recherche chez les jeunes enfants âgés de 1 à 4 ans (**Kim et Lord ; 2012**).

b) Autism Diagnostic Observation Schedule en anglais, ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule – Generic)

Il s'agit d'un entretien avec l'enfant composé de quatre modules (chaque module d'une durée d'environ 30 minutes) au cours desquels les cliniciens évaluent les relations sociales, la communication, l'imagination, les comportements stéréotypés et les intérêts restreints de l'enfant. Chaque module est adapté aux capacités et à l'âge du patient. Il peut être utilisé chez les enfants (à partir de 2 ans) ou les adultes de différents âges de développement, du manque de langage à la présence d'un langage complexe (**Lord *et al* ; 2000**). Cette échelle a également été traduite et validée en français (**Rogé *et al* ; 2009**).

L'utilisation complémentaire d'ADI-R avec ADOS-G permet une évaluation plus fiable et « précise du diagnostic de TSA que lorsqu'il est utilisé individuellement (**Risi *et al* ; 2006**).

2.2 Diagnostic génétique

Les techniques moléculaires pour rechercher les mutations impliquées dans les TSA comprennent :

a) Les puces CGH :

Sont des méthodes moléculaires basées sur des comparaisons quantitatives d'ADN de référence et de patient qui interrogent simultanément l'ensemble du génome pour détecter des CNV invisibles aux autres techniques cytogénétiques classiques (**Cappuccio *et al* ; 2016**).

b) Séquençage de l'exome :

Une méthode qui ne cible qu'un sous-ensemble du génome, souvent la partie qui code les protéines. Cette technique est utilisée pour identifier les gènes candidats en détectant les SNV dans les TSA (**Griswold *et al* ; 2015**).

3. Traitement pharmacologique

Il n'existe actuellement aucun remède contre l'autisme, de plus il est possible de réduire certains symptômes, par exemple en modifiant le comportement ou en traitant des syndromes apparentés plutôt que les symptômes de l'autisme eux-mêmes (Kumar et al ; 2012). Les composés pharmacologiques qui ont montré une efficacité relative comprennent :

- Des neuroleptiques (rispéridone, aripiprazole) pour traiter les troubles psychiatriques associés aux TSA tels que l'anxiété, l'hyperactivité, l'agressivité, voire les comportements répétitifs (**Hirsch et Pringsheim ; 2016**).
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (fluoxétine, citalopram) pour réduire les stéréotypies et les symptômes obsessionnels compulsifs (**Williams *et al* ; 2013**).
- La mélatonine, une neurohormone impliquée dans le contrôle des cycles du sommeil et des rythmes circadiens, aide à réguler les troubles du sommeil couramment observés chez les patients atteints de TSA (**Goldman *et al* ; 2014**).
- Des études ont également montré que l'administration intranasale d'ocytocine (une hormone synthétisée par l'hypothalamus et impliquée dans la régulation des émotions) améliore le comportement social, notamment la prise de décision, chez les personnes atteintes de TSA (**Andari *et al* ; 2010**).
- Et enfin, les bêta-bloquants qui agissent sur le système noradrénergique et les benzodiazépines (neurotransmetteur gamma-agoniste inhibiteur de l'acide aminobutyrique ou GABA) (**Lemonnier *et al* ; 2012, Hadjikhani *et al* ; 2015**).



Chapitre 4

LA GENETIQUE ET

L'AUTISME



Le trouble du spectre autistique (TSA) est un trouble polygénique neurodéveloppemental.

Les gènes candidats sont sélectionnés uniquement sur la base de leur fonction. En effet, les gènes ont été testés car ils étaient associés à des troubles ou syndromes fréquemment observés chez les personnes autistes.

Aujourd'hui, les meilleurs gènes candidats sont ceux situés dans des régions de susceptibilité détectées par analyse de liaison, ou altérées par des réarrangements chromosomiques.

1. Les régions chromosomiques associées à l'autisme

Il y'a une prédisposition génétique au syndrome autistique

1.1 Le chromosome 6q16-q21

Cette région correspond à la probabilité maximale (MLS = 2,23, $p = 0,0013$) de coordination de la cartographie des gènes de susceptibilité au syndrome. Une cartographie affinée de cette région a permis d'augmenter le lod score maximal (MLS = 3,28) et d'identifier le gène GRIK2 (glutamate receptor ionotropic kainate 2), comme un bon candidat fonctionnel et positionnel pour devenir possible de TSA.

En effet, certains allèles de ce gène sont plus fréquemment partagés par des couples de frères et sœurs atteints, surtout lorsqu'ils sont transmis par la mère.

De plus, le variant nucléotidique (M867I) et l'haplotype de ce gène ont été transmis des mères aux garçons autistes à une fréquence plus élevée que prévu.

Ainsi, le gène pourrait être impliqué dans la composante épileptique du syndrome autistique présent chez 30% des sujets.

1.2 Le chromosome 2q24-q31

Le bras long du chromosome 2 est la seule région du génome pour laquelle un MLS significatif a été trouvé. En outre, une autre étude trouve un MLS de 1,30 pour cette région. Dans ces études, la valeur de lod score est encore plus forte lorsque les populations étudiées sont restreintes aux individus présentant un retard de langage. La région identifiée s'étend sur près de 10 cM, et contient une vingtaine de gènes connus et plusieurs transcrits correspondant à des gènes non identifiés.

Certains d'entre eux pourraient être de bons candidats fonctionnels, comme le gène NEUROD1, par exemple, qui agit comme facteur de différenciation durant la neurogenèse. Des études de cartographie fine, en augmentant le nombre de marqueurs microsatellites, pourraient permettre de réduire cette région de manière à déterminer les gènes les plus candidats.

En outre, l'utilisation de critères cliniques plus restreints, comme le retard de langage, permettra également de travailler sur des populations plus homogènes.

De plus, l'utilisation de critères cliniques plus stricts, comme le retard de langage, permettra également de travailler dans une population plus homogène.

1.3 Le chromosome 15q11-q13

Selon les dernières recherches, il y a eu près d'une trentaine de cas d'autisme liés à une anomalie du chromosome 15. Ces anomalies se présentent typiquement sous la forme de chromosomes 15 isodicentriques, ou d'inversions du bras long du chromosome 15, ou moins fréquemment, de duplications interstitielles de la zone 15q11-q13 transmises par la mère.

De plus, cette région a été associée à l'autisme dans les familles multiplexes par des analyses de liaison et dans la cartographie du bras long du chromosome 15. Ce locus spécifique est soumis à l'empreinte parentale, ce qui conduit à une expression différentielle des allèles maternels et paternels. Il englobe également la région qui est traditionnellement supprimée dans les syndromes d'Angelman et de Prader-Willi. Le syndrome d'Angelman, qui est généralement causé par une délétion de la zone 15q11-q13 du chromosome maternel, a été associé à l'autisme chez certaines personnes souffrant d'un retard mental sévère.

Le syndrome de Prader-Willi est une affection généralement causée par des délétions sur le chromosome 15 héritées du père, et il est également associé à l'autisme, bien que moins fréquemment. Le gène UBE3A est responsable de la production de l'ubiquitine ligase E6-AP, et des mutations de ce gène ont été identifiées dans la majorité des cas de syndrome d'Angelman qui ne sont pas supprimés pour la région 15q11-q13. Il y a eu des tentatives pour trouver une corrélation entre ces mutations et l'autisme, mais aucune n'a été découverte jusqu'à présent.

1.4 Les chromosomes sexuels

Léo Kanner notait un grand nombre de garçons que les filles. Depuis la sex-ratio il y'a 4 garçons que 1 filles atteints par TSA moyenne.

1.4.1 Le chromosome Y

L'autisme est souvent lié à des irrégularités dans la structure et la quantité du chromosome Y. Le cerveau utilise fréquemment divers gènes présents sur le chromosome Y, dont beaucoup appartiennent à des familles de gènes essentielles au développement du système nerveux. Par conséquent, ces gènes spécifiques sont les principaux prétendants pour expliquer la prédisposition des hommes à l'autisme.

1.4.2 Le chromosome X

Des analyses génétiques récentes ont montré un lien évocateur entre la région Xq13-q21 et l'autisme, et plusieurs anomalies chromosomiques affectent le bras court du chromosome X, en particulier la région Xp22. Ces deux régions candidates sur le chromosome X, l'une sur le bras court et l'autre sur le bras long, pourraient expliquer les différences proportionnelles observées entre les garçons et les filles autistes. De plus, les filles atteintes du syndrome de Turner (45, X) ont une incidence accrue d'autisme, principalement lorsque le chromosome X unique est d'origine maternelle. Ces observations ont permis d'émettre l'hypothèse que la présence d'un gène sur le chromosome X imprimé par les parents et impliqué dans la cognition sociale pourrait également expliquer la susceptibilité des hommes à l'autisme (**Stéphane Jamain ; 2003**).

2. Facteurs génétiques

Des études familiales, en particulier des études cliniques jumelles, ont mis en évidence l'importance des facteurs génétiques dans la transmission de TSA. Toutefois, il reste seulement à identifier les gènes impliqués et à les localiser sur le génome. Les causes de l'autisme sont multiples comme : les facteurs génétiques ; les mécanismes multigéniques et les gènes impliqués dans le développement neurobiologique sont nombreux et pas tous connus.

La transmission de TSA ne suit pas les lois mendéliennes d'hérédité même si les résultats de l'étude de jumeaux de (**Ritvo et coll ; 1985**). Dans toutes les études de jumeaux, le taux de concordance pour des œufs identiques n'est jamais de 100 %. Cela est dû à des facteurs appart la génétique.

La forte baisse de la prévalence des troubles autistiques dans les familles des deuxièmes et troisièmes degrés suggère que plusieurs gènes interagissent de différentes manières. Concernant la prévalence et la répartition familiale des troubles autistiques (**Pickles et al ; 1995**). Les gènes supposés être impliqués dans la pathogenèse de TSA, dits gènes candidats, jouent un rôle dans le développement neurobiologique du fœtus car le TSA est diagnostiqué précocement, et suffisent à expliquer la pathologie qui doit avoir une particularité. La recherche de tels gènes est compliquée par plusieurs facteurs d'informations de base qu'au moins 3 à 4 voire 10 loci peuvent être touché (**Smalley ; 1997**) :

- L'autisme n'a pas de pathogénie claire, ce qui est certainement compliqué ;
- Pas de biomarqueurs pour guider la maladie un système neurobiologique ou neurophysiologique donné
- Anomalies chromosomiques affectant des régions génomiques spécifiques sont rares.

Les études de jumeaux sont un indicateur plus fort des preuves génétiques dans 11 paires de jumeaux identiques dont un des conjoints était autiste, quatre des jumeaux étaient également autistes et cinq n'avaient aucune anomalie cognitive significative. Sur les 10 paires de jumeaux dizygotés, l'un était autiste, l'autre n'avait pas d'autisme et un seul avait des troubles cognitifs.

En fait, les bébés de femmes autistes ont moins d'activité cérébrale électrique, plus de dysfonctionnement moteur, un meilleur contrôle de la vessie et des intestins et plus de signes de dysfonctionnement cérébral que leurs homologues masculins. Si l'autisme résulte de médicaments prénatals, d'un régime alimentaire, d'une maladie ou d'autres expositions écologiques prénatales potentielles, certaines similitudes peuvent survenir au sein des familles. De nombreux bébés autistes, mais pas tous, connaissent diverses complications pendant la grossesse de leur mère ou avant ou après l'accouchement.

3. Les gènes candidats associés aux TSA

Le trouble du spectre autistique (TSA) est un trouble neurodéveloppemental héréditaire. Il a été démontré que les variations protéiques de plusieurs gènes contribuent au TSA. Les progrès de la génétique ont amélioré notre compréhension des troubles du spectre autistique. De nombreux gènes étant impliqués, nous nous intéressons aux points de convergence entre ces gènes dans les systèmes biologiques pour mieux comprendre et traiter ces troubles (**Jamee M Berg et Daniel H Geschwind ; 2012**).

3.1 NLGN3 et NLGN4

Les gènes NLGN3 et NLGN4X font partie de la famille des neurologines et sont localisés sur le chromosome X. Les mutations dans ces gènes ont un impact sur les molécules d'adhésion cellulaire situées à la synapse dans le système nerveux central des mammifères, suggérant qu'un défaut de synaptogenèse peut entraîner le TSA (**Stéphane Jamain *et al* ; 2003**).

Ils fonctionnent dans les systèmes impliqués dans les capacités intellectuelles, les capacités sociales, le sommeil et l'éveil, dont les déficiences sont fréquemment observées dans l'autisme (**Stephan J Sanders *et al* ; 2012**).

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

3.2 Le gène SHANK3

1 à 2 % des patients atteints d'autisme et de déficience intellectuelle présentent des mutations dans le gène codant la protéine d'échafaudage synaptique SHANK3.

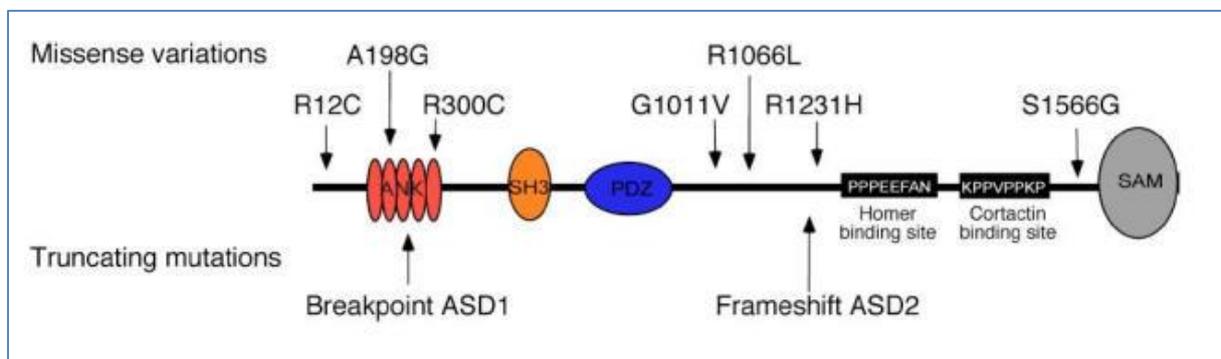


Figure 1 : Localisation de mutations SHANK3 tronquées identifiées dans les familles avec TSA.

Ce gène se trouve à 22q13.33 et s'étend sur 58 kb et contient 22 exons, fait partie d'une famille de protéines de structure neuronale et code pour une protéine connue sous le nom d'« échafaudage », qui se trouve dans les synapses des neurones glutamatergiques (**Christelle M Durand *et al* ; 2007**).

3.3 Le gène ENGRAILED 2

C'est est un gène développé pertinent pour les anomalies cérébelleuses et TSA et un facteur de transcription localisé en 7q36.3 (**Freitag ; 2007**).

Un facteur de transcription homeframe qui régule l'expression des gènes codé par deux exons et un seul intron de 3,5 kb de long couvrant 8,1 kb d'ADN génomique. L'association EN2 a été testée dans des pedigrees nucléaires obtenus auprès de l'autisme Gene Resource Exchange (AGRE) et du NIMH. Pedigree avec au moins deux frères et sœurs diagnostiqués avec un TSA et peut également inclure des frères et sœurs non affectés.

Différents allèles de deux SNPs ironiques (rs1861972, rs1861973) dans ce gène sont associés à l'autisme (**Benayed *et al* ; 2009**).

3.4 Le gène CHD 8

Un gène majeur de TSA et un remodeleur de la chromatine dépendante de l'ATP qui a pour fonction de condenser ou de décondenser la chromatine pour contrôler l'expression de plusieurs gènes au cours du développement. Il se trouve dans 14q11.2 (**Sakamoto *et al* ; 2000**).

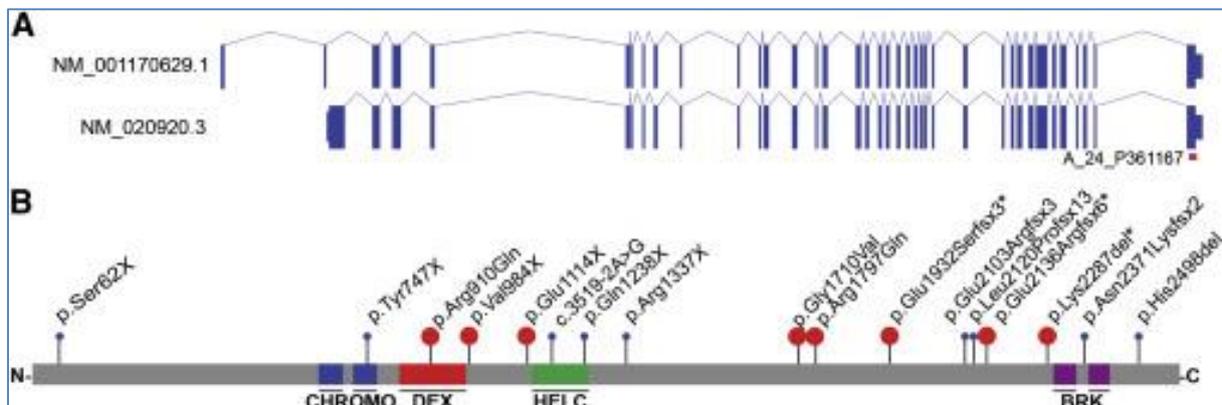


Figure 2 : Structure de CHD 8 (Raphael Bernier *et al* ; 2014).

Le gène CHD8 a 38 exons et code une protéine de 2548 acides aminés avec deux chromodomaines, un domaine SNF2, un domaine hélicase et deux domaines Brahma-Kismet (**Raphael Bernier *et al* ; 2014**).

Les TSA sont causées par des mutations de *chd8* qui se trouvent dans toute la longueur du gène et affectent tous les domaines de la protéine. La majorité de ces mutations

apparaissent de novo chez l'individu atteint, mais pour certains patients, la mutation est héritée du côté paternel ou maternel (Bernier *et al* ; 2004).

L'expression des gènes impliqués dans les synapses et des sous-unités de canaux ioniques est également réglée par CHD8 (Katayama *et al* ; 2016).

3.5 Le gène PTEN

PTEN est un gène localisé en 10q23 (Astrid Carolina CartínRamírez *et al* ; 2020), constitué de 9 exons et impliqué dans régulation négative de la prolifération cellulaire, c'est un suppresseur de tumeur (Zhang et Fuller ; 2004).

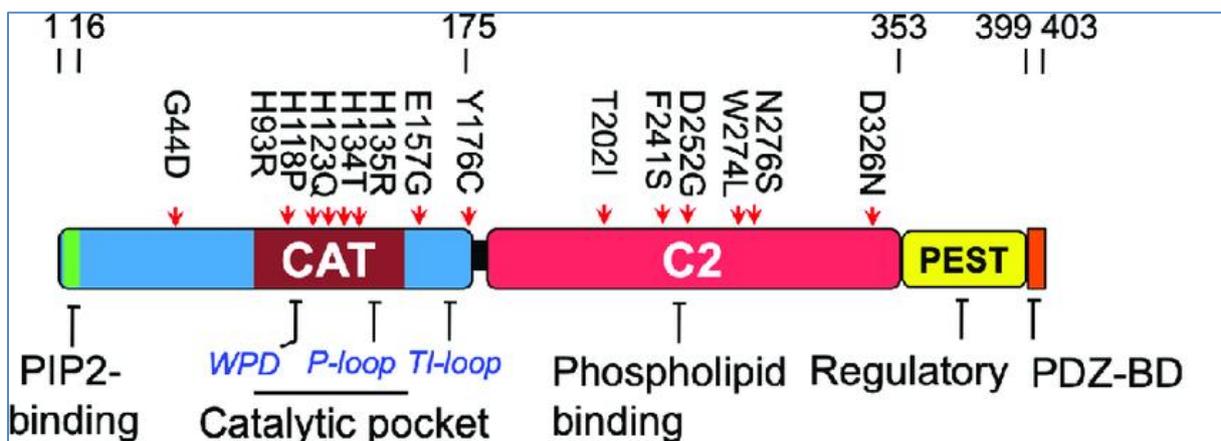


Figure 3 : Mutation dans le gène PTEN Yubing(Wang *et al* ; 2020).

Le syndrome de la tumeur hamar-toma de PTEN, qui présente des symptômes du TSA, est basé sur une mutation hétérozygote germinale dans le gène PTEM. Un panel de 14 mutations PTEN liées à l'autisme a révélé une stabilité protéique diminuée. L'activité et la distribution subcellulaires sont catalytiques (Wang *et al* ; 2020).

3.6 GABRB3

Le gène GABRB3 (Gamma-aminobutyricacidreceptorsubunit beta-3) est parmi les gènes candidat du TSA localisé en position 15q12 (Varun Warriier *et al* ; 2013).Et est composé de 25 exons, qui représentent la sous-unité 3 du récepteur GABA (A) (Chen *et al* ; 2014).



Figure 4 : Localisation de GABRB3 sur 15q12.

Dans les études d'association génétique et d'expression, le système énergétique de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) a été constamment associé aux caractéristiques de TSA. Le gène GABRB3, qui a déjà été impliqué dans les différences d'empathie individuelles et dans ASC, code une partie importante du système GABA-ergic (**Varun Warriar *et al* ; 2013**).

3.7 Les gènes circadiens

Les troubles du sommeil et les troubles du sommeil circadien sont fréquents chez les personnes atteintes d'autisme. Les polymorphismes dans l'expression des gènes de l'horloge et des gènes impliqués dans la production de mélatonine sont fréquents chez les sujets présentant des symptômes autistiques (**Claudia Carmassi *et al* ; 2019**).

Il y a des mutations dans les gènes circadiens qui pourraient être liées à la psychopathologie associée à la TSA. Ces mutations incluent les gènes TIMELESS, NR1D1, PER3, HORLOGE, ARNTL2 et MTNR1B (**Yang *et al* ; 2016**).

4. Les facteurs épigénétiques

L'épigénétique regroupe l'ensemble des processus moléculaires capables de réguler, positivement ou négativement, l'expression des gènes sans modifier la séquence d'ADN primaire. L'ensemble des marques épigénétiques permet ainsi de définir le profil d'expression spatiotemporel des gènes. L'épigénome peut donc être considéré comme une interface entre le génome et l'environnement. Même si l'épigénome est programmé durant le développement embryonnaire et fœtal, les marques épigénétiques sont transmissibles au cours de la mitose et peuvent l'être également au cours de la méiose et de la gamétogenèse. Elles sont, par

définition, réversibles mais elles peuvent avoir des conséquences irréversibles lors de certaines étapes clés du développement.

Il existe de nombreux mécanismes épigénétiques qui modifient l'expression des gènes, mais les plus étudiés sont ceux qui entraînent des modifications de la structure de la chromatine.

Le remodelage de la chromatine régule l'accessibilité de l'ADN aux facteurs de transcription. Deux mécanismes principaux sont impliqués dans le remodelage de la chromatine : la méthylation de l'ADN par les ADN méthyl-transférases, notamment au niveau des îlots CpG, et la modification post-traductionnelle des histones. L'hyper méthylation de l'ADN conduit à la condensation de la chromatine et contribue ainsi à la régulation négative de l'expression des gènes. Inversement, l'hypo méthylation favorise la transcription (**Portela et Esteller ; 2010**).

Il existe quatre principaux types de modifications post-traductionnelles des histones : l'acétylation, la méthylation, la phosphorylation et l'ubiquitination.

La combinaison de ces modifications constitue le "code épigénétique des histones" qui sera reconnu par différents domaines protéiques pour réguler la transcription. Il existe d'autres mécanismes épigénétiques, impliquant notamment les ARN et micro ARN non codants, qui, en s'appariant avec l'ARNm d'un gène, peuvent empêcher sa traduction voire provoquer sa dégradation (**Wilson et Dudna ; 2013**).

La présence de mutations délétères affectant des gènes impliqués dans des processus épigénétiques ou des régions affectées par des mécanismes épigénétiques (comme les gènes à empreintes) peut ainsi altérer l'expression des gènes et augmenter la vulnérabilité à certaines maladies (comme les TSA).

Des facteurs épigénétiques peuvent jouer un rôle dans la susceptibilité au TSA. D'une part, parce que des jumeaux identiques présentent une concordance incomplète, et d'autre part, parce que de nombreux gènes qui codent pour des protéines impliquées dans les processus épigénétiques (appelés « épigènes ») ont été associés à des troubles de l'intelligence ou du développement neurologique tels que les TSA.

Parmi ces gènes, certains codent pour des protéines qui déposent certaines marques épigénétiques (ADN-méthyltransférases, histones méthyltransférases, histones acétylases) et d'autres qui les effacent (histone déacétyltransférases, lysine déméthylases), des marques de lecture (protéines à domaine bromo, chromo ou Tudor), la chromatine les remodeleurs (par exemple CHD8) et les régulateurs épigénétiques des régions imprimées (par exemple ZPF57).

D'autres ont des effets plus indirects via l'intervention d'ARN non codants ou le recrutement de protéines liant le méthyl-CpG pour modifier les histones et réguler la transcription.

Fait intéressant, plusieurs formes d'autisme syndromique sont le résultat de mutations altérant épigénétiquement.

Par exemple, la protéine MeCP2, qui est altérée dans le syndrome de Rett, fonctionne pour réguler négativement la transcription en se liant à l'ADN méthylé et en formant un complexe avec HDAC1, permettant ainsi la condensation de la chromatine (**Nan *et al* ; 1998**). De plus, la répression de l'expression du gène FMR1 dans le syndrome de l'X fragile est le résultat de l'expansion de l'îlot CpG conduisant à l'hyper méthylation de sa région 5'UTR (**Oberlé *et al* ; 1991**), du syndrome d'Angelman et Prader-Willi dû à l'hyper méthylation dans la perte ou le gain affecté. De la méthylation au niveau du gène affecté par l'empreinte parentale (**Nicholls *et al* ; 1998**).

Cependant, il existe peu d'études sur les modifications épigénétiques impliquées dans les TSA, mais une a révélé des différences de méthylation dans plusieurs régions entre les patients atteints de TSA et leurs jumeaux identiques non affectés (**Wong *et al* ; 2014**). Plusieurs études ont montré une hyperméthylation des gènes BCL2 et RORA (**Nguyen *et al* ; 2010**) et du gène OXTR (**Gregory *et al* ; 2009**) codant pour le récepteur de l'ocytocine, une hormone bien connue au rôle important dans le comportement social (**Zik et Roberts ; 2015**), et même une méthylation anormale d'autres gènes associés aux TSA, tels que BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau), EN2 (engrailed-2) et 5-HT2A (récepteurs sériques) (**James et al ; 2013 ,Kundakovic *et al* ; 2015**).

Une étude de 2014 sur le méthylome a interrogé plus de 450 000 emplacements dans le génome et a trouvé quatre régions méthylées de manière différentielle (dont trois dans le cortex temporal supérieur et une dans le cervelet, a spécifiquement révélé une hypométhylation de la région régulatrice du gène PRRT1 (protéine transmembranaire riche en

proline 1). Des mutations dans d'autres gènes de la famille PRRT ont été associées à divers troubles neurologiques et neurodéveloppementaux (**Ladd-Acosta et al ; 2014**)

Plus récemment, une étude HAWAS (Histone Acetylome-Wide Association Study) a étudié les cerveaux post-mortem de 45 patients atteints de TSA et de 49 individus témoins (**Sun et al ; 2016**). Cette étude montre que près de 70% des patients atteints de TSA, qu'ils soient syndromiques ou idiopathiques, présentent des caractéristiques d'acétylomes impliquant plus de 5000 éléments cis-régulateurs dans les cortex préfrontal et temporal. Ainsi, la plupart des modifications de la chromatine communes à ces différentes formes de TSA ne sont pas attribuables aux SNP agissant en cis mais à d'autres facteurs tels que des facteurs environnementaux, des SNP agissant en trans, des indels ou des CNV (**Krumm et al ; 2015**).

Ainsi, les auteurs mettent en évidence une acétylation accrue de H3K27 et un enrichissement des gènes impliqués dans la morphogenèse du système digestif, la signalisation des chimiokines, la désacétylation et les gènes liés à la microglie impliqués dans les canaux ioniques, la fonction synaptique et l'excitabilité neuronale. Processus immunitaire. Ainsi, malgré l'extrême hétérogénéité des principales causes de TSA, elles ont le potentiel de se concentrer sur les changements épigénomiques communs associés à des fonctions spécifiques et de contribuer à certains des principaux symptômes des TSA.

5. Voies biologiques impliquées dans les TSA :

Chaque gène de susceptibilité au TSA identifié permet une meilleure caractérisation mécanismes sous-jacents à ces troubles. Fait intéressant, de nombreux gènes Les symptômes associés aux TSA progressent par les mêmes voies biologiques (régulation de Transcription et remodelage de la chromatine) synthèse et métabolisme des protéines Développement et fonction des cellules et des synapses (**Ebrahimi-Fakhari et Sahin ; 2015**)

Voineagu et ses collègues ont analysé les cerveaux post mortem de 19 individus. Patients et 17 témoins. En se concentrant sur les trois régions cérébrales impliquées TSA pourrait montrer des différences d'expression dans plusieurs espèces. Modules de co-expression de gènes synaptiques, immunitaires et marqueurs Gliaux (**Voineagu et al ; 2011**). Les gènes synaptiques étaient régulés chez les patients les gènes liés au système immunitaire étaient régulés positivement tandis que régulés négativement. Depuis ailleurs, cette étude a montré que les profils d'expression différaient grandement entre le cortex frontal et temporal des témoins quand ce n'était pas le cas pour le malade.

Des études neuroanatomiques ont rapporté une fréquence accrue de :

Macrocéphalie (≥ 15 patients) et troubles de la connexion neurale chez les patients atteints de TSA (**Sacco *et al* ; 2015**).

Des anomalies structurelles dans certaines zones du cerveau, telles que les lobes cérébraux lobes frontaux et pariéto-temporaux, cervelet et système limbique sous-cortical (amygdale et hippocampe) ont également été détectés (**Nordahl *et al* ; 2012**).

Lange et collaborateurs ont étudié les différences dans le développement du cerveau un total de 100 patients atteints de TSA et 56 témoins ont été inclus de la petite enfance à l'âge adulte.

Les enfants atteints de TSA ont des volumes cérébraux plus importants plus faibles chez les adolescents atteints de TSA par rapport aux enfants neurotypiques. Les modifications neuroanatomiques sont donc des risques associés aux TSA sont dynamiques et peuvent varier avec l'âge de malade (**Lange *et al* ; 2015**).

En outre, plusieurs études ont signalé des différences architecturales dans les neurones, comme les cellules du cerveau, la différenciation de la densité nerveuse, les couches ou les troubles corticaux mal définis (**Stoner *et al* ; 2014**).

Cependant, la plupart de ces résultats n'ont pas été universellement reproduits car il existe des cohortes et de grandes différences entre les résultats des études neuroanatomiques. Par exemple, une étude récente ne trouvée pas une différence significative entre le volume cérébelleux du patient et chez les individus témoins (**Traut *et al* ; 2017**).

D'autres approches ont également été utilisées pour mieux comprendre ces mécanismes. Ainsi plusieurs modèles animaux cellulaires pluripotents développés pour étudier les effets biologiques de la variation de gène identifiés.

D'un point de vue moléculaire, de nombreuses études ont montré que convergence de sous-ensembles de gènes spécifiques liés au TSA à l'aide de réseaux de co-expression et/ou d'interaction protéine-protéine (PPI) et autres ressources pour l'annotation des gènes.

Ainsi, O'Roak et al ont pu montrer que 39 sont des mutations de novo. Les plus nocifs identifiés au cours de l'étude ont eu un effet important sur les gènes interalliés dans un réseau

contenant des gènes impliqués dans la voie de signalisation de la bêta-caténine, remodelage de la chromatine, ubiquitination et développement neurone (**O'Roaket *et al* ; 2012**).

En 2013, Parikshak et ses collaborateurs ont fusionné diverses listes de gènes associé au TSA et à la déficience intellectuelle (à partir de plusieurs bases de données) dont SFARI et AutDB dans les réseaux de co-expression et d'interaction tracer les relations fonctionnelles à l'échelle du génome tout au long du processus développement neurologique fœtal et postnatal (**Parikshak *et al* ; 2013**).

Au cours de cette étude, les chercheurs ont mis en évidence une concentration de gènes associés aux TSA vers des modules impliqués dans diverses fonctions biologiques du développement cortex contenant une régulation précoce de la transcription et du développement synapse.

Willsey et al. Étudié à l'aide des données de transcriptomique du cerveau humain, profils d'expression spatio-temporelle de 9 gènes fortement associés aux TSA et porteurs de mutations LGD de novo plusieurs patients ont présenté une récurrence des symptômes (ANK2, CHD8, GRIN2B, CUL3, DIRK1A, KATNAL2, POGZ, SCN2A, TBR1) (**Willsey *et al* ; 2013**). Afin qu'ils puissent nous montrent que ces gènes convergent fortement sur les neurones de projection les cellules glutaminergiques des couches 5 et 6 du cortex préfrontal humain, et mouvement somatosensoriel de la 16 aux 25 semaines de grossesse.

5.1 Homéostasie synaptique

Les voies synaptiques jouent un rôle central dans les mécanismes impliqués TSA possible et certaines formes d'autisme synaptopathie.

En effet, de nombreuses mutations dans les protéines synaptiques telles que les neuroligines (**Jamain *et al* ; 2003**), les neurexines (**Gauthier *et al* ; 2011**) ont été rapportées.

On pense que ces dysfonctionnements des protéines synaptiques provoquent des défauts de transmission au niveau des synapses excitatrices et inhibitrices, altérant l'équilibre entre excitation et inhibition au niveau des neurones postsynaptiques. Ce déséquilibre est considéré comme un mécanisme important dans le développement des TSA.

Divers gènes liés aux TSA se sont avérés coder des récepteurs sous-unité GluR6v des récepteurs du glutamate et du kaïnate (**Jamain ; 2002**), sous-unités GRM8 (récepteur

mébotropique du glutamate) (**Serajee et al ; 2003**), GRIN2A (**Barnby et al ; 2005**) et GRIN2B (**O'Roak et al ; 2012**) du NMDAR (récepteur N-méthyl-D-aspartate).

Ce déséquilibre entre les courants excitateurs et inhibiteurs peut également se produire cela peut être dû à une anomalie du système GABA énergétique du patient. Sûrement, diminution de l'expression des enzymes nécessaires à la synthèse du GABA et du GAD (glutamate décarboxylase) et la présence de récepteurs GABA altérés Il a été observé dans le cerveau de patients atteints de TSA (**Fatemi et al ; 2002**). Ailleurs, des mutations se sont également produites dans les récepteurs GABRA3 et GABRB3 (**Piton et al ; 2013**).

Les systèmes sérotoninergiques peuvent également jouer un rôle dans ce déséquilibre, car il a été démontré que les taux de sérotonine plasmatique et urinaire sont élevés chez certains patients atteints de TSA par rapport aux témoins (**Burgess et al ; 2006**). De plus, plusieurs gènes codant pour des acteurs du système sérotoninergique ont été associés aux TSA, tels que 5-HTT (**Cook et al ; 1997**) et TPH2 (**Coon ; 2005**).

Il existe plusieurs mutations qui affectent les neuroligines ou les neurexines chez les patients atteints de TSA, de déficience intellectuelle et les patients schizophrénie

Mutations du gène CNTNAP2 qui code une protéine neuronale transmembranaire appartenant à la famille des neurexines il a également été signalé chez des patients atteints de TSA, de troubles de la parole, etc. Épilepsie (**Arking et al ; 2008**). Les neurexines et les neuroligines sont des protéines synaptiques Adhérence cellulaire transmembranaire. Les neurexines sont présynaptiques, Se lie aux neuroligines post-synaptiques. Cet échange important dans la formation et le maintien des synapses et aide à réguler l'équilibre entre les courants excitateurs et inhibiteurs dans les neurones postsynaptiques (**Craig et Kang ; 2007**).

Les protéines SHANK sont des protéines d'échafaudage. Il existe au niveau de la densité postsynaptique (composition complexe) des protéines synaptiques spécifiques de la membrane post-synaptique). L'engagement de ces protéines se produit en premier moment de la suppression de SHANK3 dans le syndrome de Phelan-McDiarmid.

Depuis lors, de nombreuses mutations de SHANK3 se sont produites rapporté chez des patients avec TSA (**Pinto et al ; 2010**).

Cette hypothèse sur le déséquilibre "excitation/inhibition" dans les TSA est ceci est également corroboré par la forte prévalence de l'épilepsie chez les patients (voir la section) comorbidités.

5.2 Remodelage de la chromatine et régulation de la transcription

Plusieurs gènes associés aux TSA jouent un rôle important dans la régulation des TSA, MECP2 dans le syndrome de Rett. Y compris le remodelage de la chromatine et de la transcription, MEF2C (facteur 2C activateur spécifique des myocytes), HDAC4 (histone désacétylase 4), CHD8 (protéine 8 de liaison à l'ADN de l'hélicase du chromo domaine), CTNNA1 (caténine bêta 1). L'expression de ces gènes peut elle-même être régulée par l'activité neuronale affectant ainsi la connectivité neuronale et la plasticité synaptique **(Bourgeron ; 2015)**.

5.3 Synthèse et dégradation protéique

La voie de signalisation mTOR (cible mammalienne de rapamycine) affecte la plasticité synaptique par régulation synthèse protéique locale en réponse à disponibilité de nutriments spécifiques, énergie disponible, stress, hormones et mitogènes **(Klann et Dever, 2004)** et des troubles de cette voie de signalisation peuvent être impliqués une pathogenèse des TSA suggérée par diverses formes d'implication autisme monogénique **(Kelleher et Bear ; 2008)**.

En fait, plusieurs gènes liés aux TSA codent pour des protéines régulatrices négatif dans la voie de signalisation mTOR, NF1 (Neurofibromine 1) **(Marui et al ; 2004)**, SYNGAP1 (RAS GTPase- protéine activatrice 1) **(Hamdan et al ; 2011)** et PTEN (phosphatase) et homologues de la tensine **(Herman et al ; 2007)**.

Il a également été démontré qu'il se produit chez les souris knock-out Fmr1 sur activation de la voie de signalisation mTOR **(Sharma et al ; 2010)**. Cependant, de nombreux gènes les cibles associées aux TSA sont FMRP, TSC2, NF1, NLGN2 et NRXN1 **(Darnell et al ; 2011)**.

La dégradation inutile de l'ARNm est un processus de contrôle de la qualité régule l'expression des gènes. Méthode biologique de surveillance qui dégrade les transcrits contenant des codons stops transcrits peut se produire dans le cas de mutations non-sens ou dans d'autres conséquences décalages de cadre, anomalies ou erreurs fonctionnelles transcription. Par conséquent, la dégradation de l'ARNm non-sens est destructive empêcher

ces transcrits d'être traduits en protéines potentiellement nocives (**Nicholson et Mühlemann ; 2010**) début comme ça.

Plusieurs études indiquent que la dégradation de l'ARNm non-sens joue un rôle critique dans le développement du cerveau et les mutations du gène UPF3B le code des protéines importantes dans ce processus de dégradation a été rapporté comme les patients qui atteints de troubles neurodéveloppementaux (**laumonnier et al ; 2010**).

6. Thérapies actuelles

À ce jour, il n'existe aucun traitement efficace pour les personnes atteintes de TSA leur traitement repose principalement sur la thérapie comportementale améliorer la qualité de vie des patients par l'apprentissage, améliorer les compétences cognitives et adaptatives, Vous pouvez trouver ces stratégies plus efficaces au fur et à mesure que vous les mettez en œuvre précoce, idéalement avant 3 ans (**Zwaigenbaum et al ; 2015**).

La méthode la plus courante de thérapie comportementale est l'ABA (AppliedBehaviorAnalysis) ou le Denver Early Intervention Model, destiné aux jeunes enfants (12 mois à 48 mois) mais basé sur la méthode ABA incorporé dans le cadre de développement qui définit les relations et les interactions avec les enfants au cœur de l'action.

D'autres médicaments peuvent également être utilisés pour soulager certains symptômes, notamment certaines comorbidités. Par exemple, des molécules antipsychotiques (rispéridone ou aripiprazole) peuvent être prescrites à cet effet réduit les stéréotypies et l'irritabilité des patients inhibiteurs des agents de recapture de la sérotonine sont parfois utilisés pour améliorer comportement répétitif et, si nécessaire, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline du TDAH.

Plusieurs études ont montré des effets positifs du lithium sur les maladies du système nerveux humeur de certains patients (**Siegel et al ; 2014**).

La mélatonine est de plus en plus prescrite pour soulager l'insomnie chez de nombreux patients (**Andersen et al ; 2008**).

Récemment, un nouveau traitement utilisant le bumétanide diurétique s'est révélé prometteur pour améliorer le comportement autistique dans certaines cliniques (**Lemonnier et al ; 2017**).



Partie pratique

1. Cadre d'étude :

L'étude que nous avons réalisée a duré trois mois (février-mars-avril 2023). Les informations sur les patients ont été collectées à partir d'un questionnaire et proviennent (annexe1) de plusieurs centres psychopédagogiques, associations, d'orthophonistes et psychologues de la Wilaya de Constantine et Mila, ces centres sont:

- Le centre psychopédagogique EL KHROUB 3 et le centre psychopédagogique TAYEB HAMZAOUI-MILA.
- L'association Wafa de BAB-ELKANTARA, l'association AL-HAYAT AMAL d'ELKHROUB, l'association NOUR AL-AMEL d'ELKHROUB, l'association NOUR AL-YAKINE d'ALIMENDJELI
- L'orthophoniste TEYAR Chahinez d'ELKHROUB
- Psychologue clinicienne ABDICHE Salima ALIMENDJELI

2. Population étudiée :

Notre étude a porté sur 58 patients atteints de TSA dont :

Tableau 5 : Population étudiée.

Le lieu	Le nombre
centre psychopédagogique TAYEB HAMZAOUI-MILA de MILA	17
l'association NOUR AL-AMEL d'ELKHROUB	12
l'orthophoniste TEYAR CHAHINEZ d'ELKHROUB	8
l'association Wafa de BAB-ELKANTARA	8
l'association NOUR AL-YAKINE d'ALIMENDJELI	6
l'association AL-HAYAT AMAL d'ELKHROUB	5
la psychologue ABDICHE	2

La méthodologie utilisée dans notre étude a pris en compte plusieurs facteurs afin d'identifier ceux qui influencent l'émergence 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, l'origine géographique, les premières inquiétudes des parents, le tabagisme, le rang dans la fratrie, le mode de vie, le diagnostic et l'évolution des troubles.

3. Analyse des données :

Les deux programmes Excel et SPSS ont été utilisés pour organiser et traiter les données collectées.

1- Répartition selon l'âge

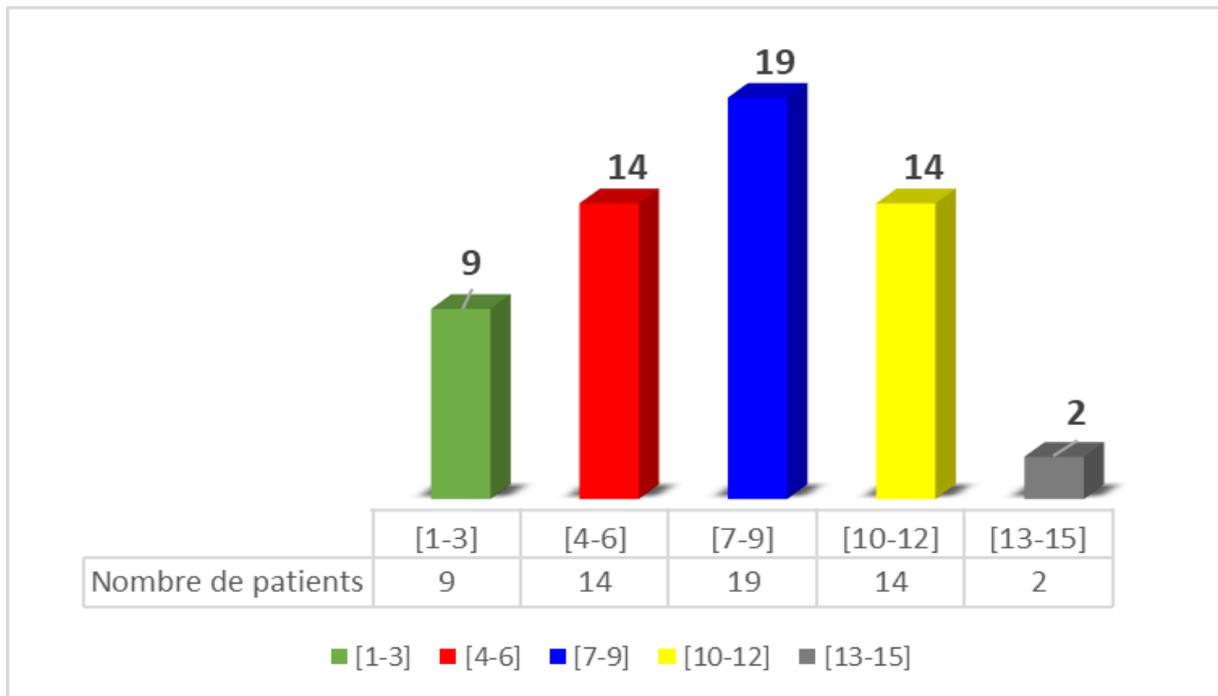


Figure 5: Répartition des malades selon les tranches d'âge.

Dans notre population (constituée de 58 patients), la répartition a été faite sur des tranches de 2 ans. L'âge moyen de notre échantillon est de 7.57 ± 3.23 avec des extrêmes de 2 à 13 ans.

2- Répartition selon le sexe

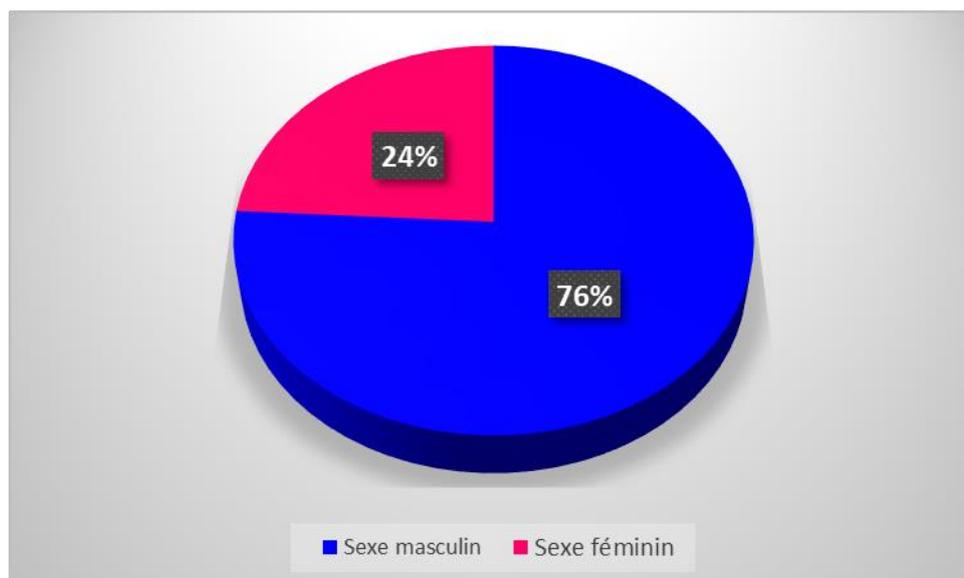


Figure 6: Répartition des patients selon le sexe.

Les sujets atteints sont au nombre de 58 enfants, dont 45 garçons et 13 filles avec une prédominance masculine et un sex-ratio garçon/fille de 3.83 :1. Nos résultats convergent avec ceux de (Ellen Giarelli *et al* ; 2009), (Idring *et al* ; 2015), (Jinan Zeidan *et al* ; 2022) et (Sunghye Cho *et al* ; 2023) qui ont également trouvé une prédominance masculine avec des sex-ratios variant de 2 :1 à 7 :1.

Il existe de nombreuses raisons pour cette distinction entre les sexes des garçons et des filles.

- Les garçons sont plus sensibles que les filles à une exposition précoce aux polluants atmosphériques (LiefPagalan *et al* ; 2019)
- la plupart du temps, des facteurs compliqués, notamment des interactions entre la génomique et les hormones, sont à l'origine de problèmes de développement neurologique chez un nombre croissant de garçon (Tamara May *et al* ; 2019)

3- Rang dans la fratrie

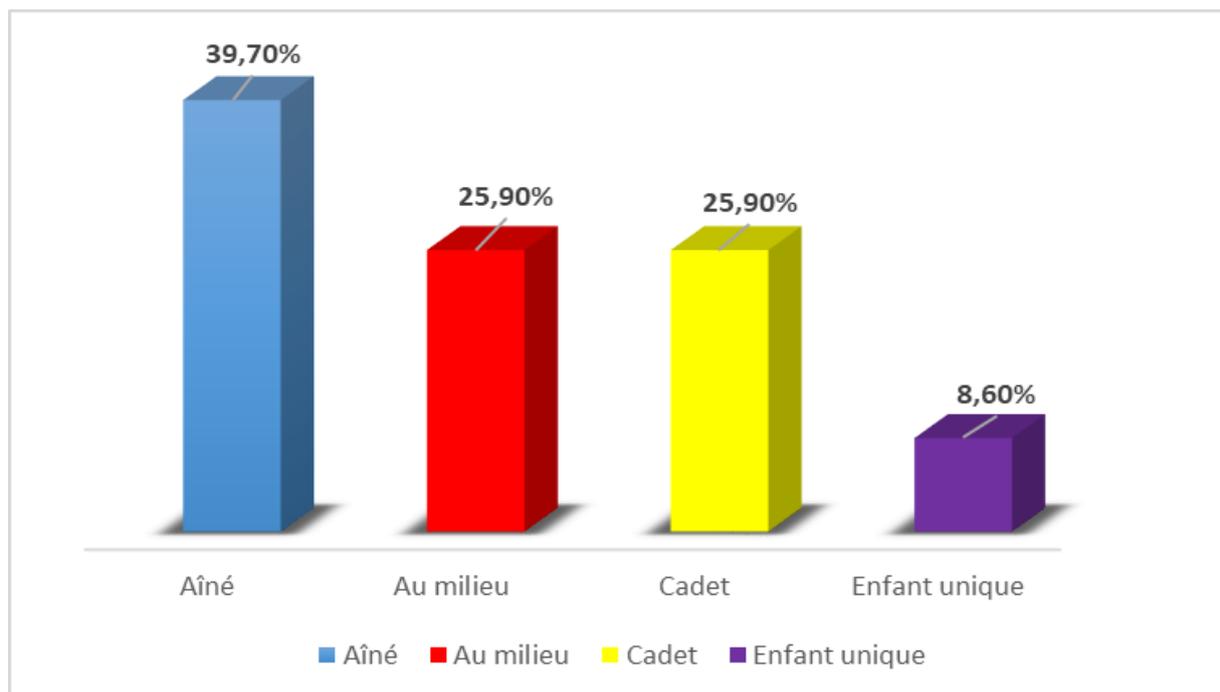


Figure 7 : Répartitions des patients selon le rang dans la fratrie.

L'histogramme ci-dessus, montre que les enfants aînés sont le plus souvent touchés par les TSA, et représentent environ 39.70% suivie des enfants du milieu et cadet avec le même pourcentage d'environ 25.90%. Nous pouvons alors constater d'après nos résultats qui sont similaires à ceux de (Glasson *et al* ; 2004). Que les enfants premiers-nés sont les plus affectés par TSA. Les raisons pour expliquer de tels résultats restent encore mal connues.

4- L'âge des parents à la naissance de l'enfant malade

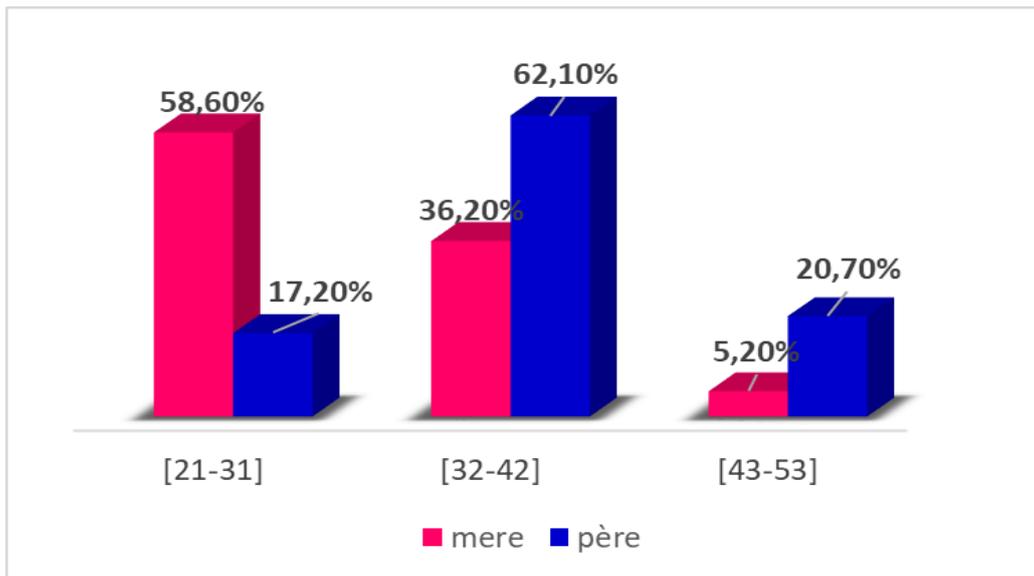


Figure 8: Répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants.

Parmi les 58 patients, il y'a environ 62 % des pères et 36 % des mères qui ont un âge supérieur ou égal à 32 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 (**Maureen S Durkin *et al* ; 2008**) et (**Vincent Guinchat *et al* ; 2012**). Qui ont découvert que l'âge avancé du parent à la naissance de l'enfant était un facteur de risque de TSA et plus précisément l'âge de la mère (**Sandin *et al* ; 2012**).

5- Mode de vie

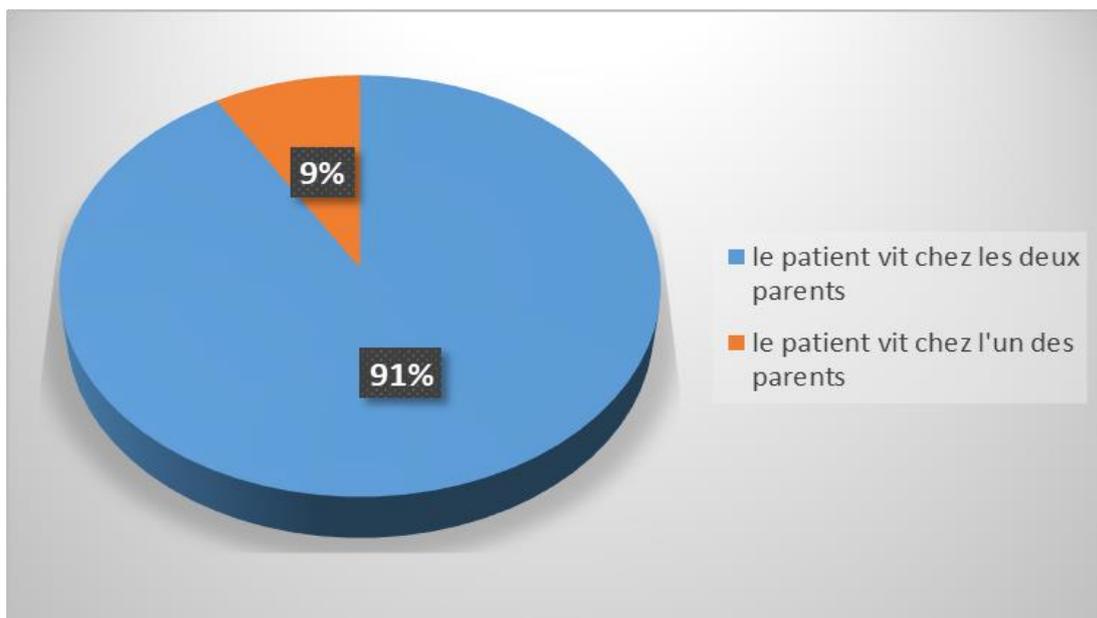


Figure 9: Répartition des patients en fonction de leur mode de vie.

9% des enfants de notre échantillon ont des parents séparés, et vivent chez l'un d'entre eux, qui avaient rapporté un taux élevé de divorce (8.6%) chez les parents d'enfants autistes. En fait les problèmes entre les parents affectent négativement les enfants et leurs comportements, que les parents soient séparés ou vivent ensemble (**David M Fergusson et al ; 2014**).

6- L'origine géographique

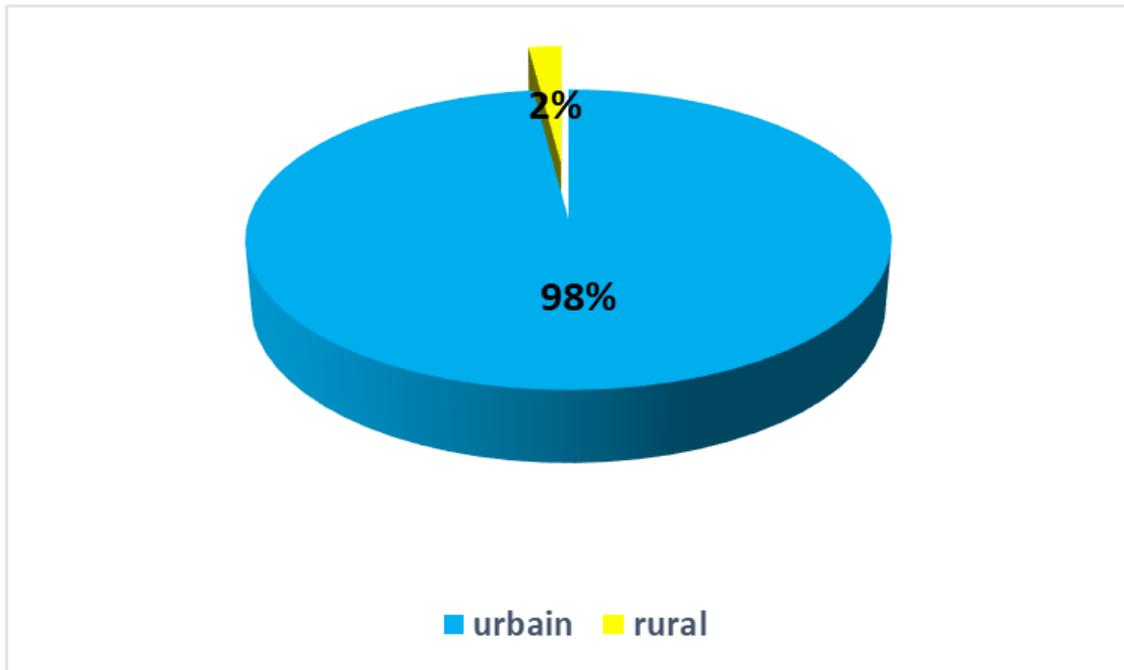


Figure 10:Répartition des patients selon l'origine géographique.

La majorité des enfants autistes vivent dans les milieux urbains avec un pourcentage de 98% contre 2% seulement dans le rural.

Ces données sont similaires à ceux de (**Kathleen McGrath et al ; 2020**) qui montrent que l'origine géographique joue un rôle dans l'éducation de l'enfant où l'enfant des villes est le plus touché, La race affecte également le spectre de l'autisme et la privation sociale et économique est liée à la prévalence de l'autisme (**Andres Roman-Urrestarazu et al ; 2021**).

7- Les antécédents médicaux personnels

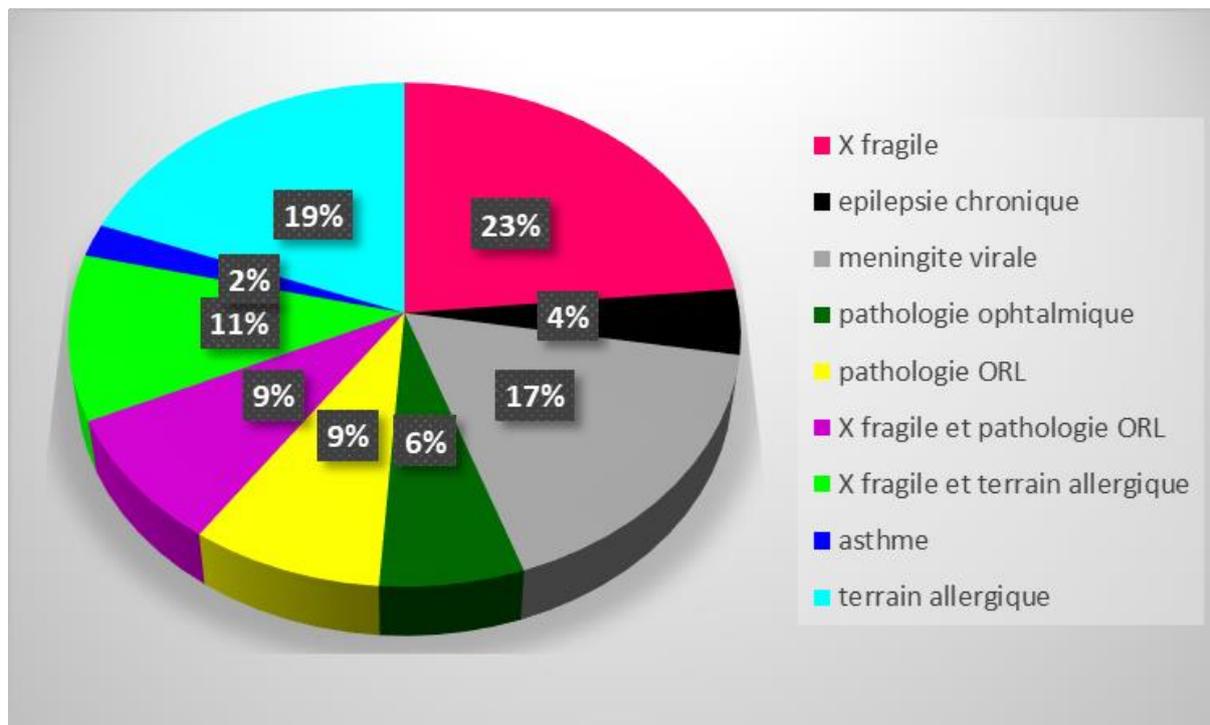


Figure 11: Répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels.

Dans notre population, les pathologies les plus associées aux TSA, sont les pathologies X fragile avec une fréquence de 34%, suivie par les allergies avec 19%, les pathologies ORL avec une fréquence de 18% ainsi qu'une minorité de méningite virale (17%), pathologies ophtalmiques (6%), d'épilepsie chronique (4%) et asthme (2%).

Ces résultats sont proches de ceux de :

- **(Loisa Bennetto *et al* ; 2017)** qui ont rapporté dans leur étude que l'attention portée aux aberrations de fréquences spécifiques à l'aide de mesures non invasives de la fonction cochléaire peut être critique dans les difficultés d'audition de la TSA.
- **(Marta Del Valle Rubido *et al* ; 2018)** qui ont démontré que les problèmes audiovisuels affectent les compétences et les comportements d'adaptation chez les enfants autistiques.
- **(C García-Nonell *et al* ; 2007)** qui disent qu'environ 3% des enfants avec FXS sont autistes et de 2 et 6% des enfants avec autisme ont FXS.
- **(T Sumathi *et al* ; 2020)** qui ont démontré que les allergies alimentaires peuvent jouer un rôle dans l'autisme.

- (EricFombonne ; 2005) qui a trouvé une déficience visuelle chez 11.1% de patients autistes.
- (Roberto Keller *et al* ; 2017) qui dans leurs recherches ont trouvé une association entre le début de l'autisme et l'épilepsie.
- (Alessandro Tonacci *et al* ; 2017) ont montré que la prévalence plus élevée de l'asthme chez les enfants autistes.

8- Les premières inquiétudes des parents

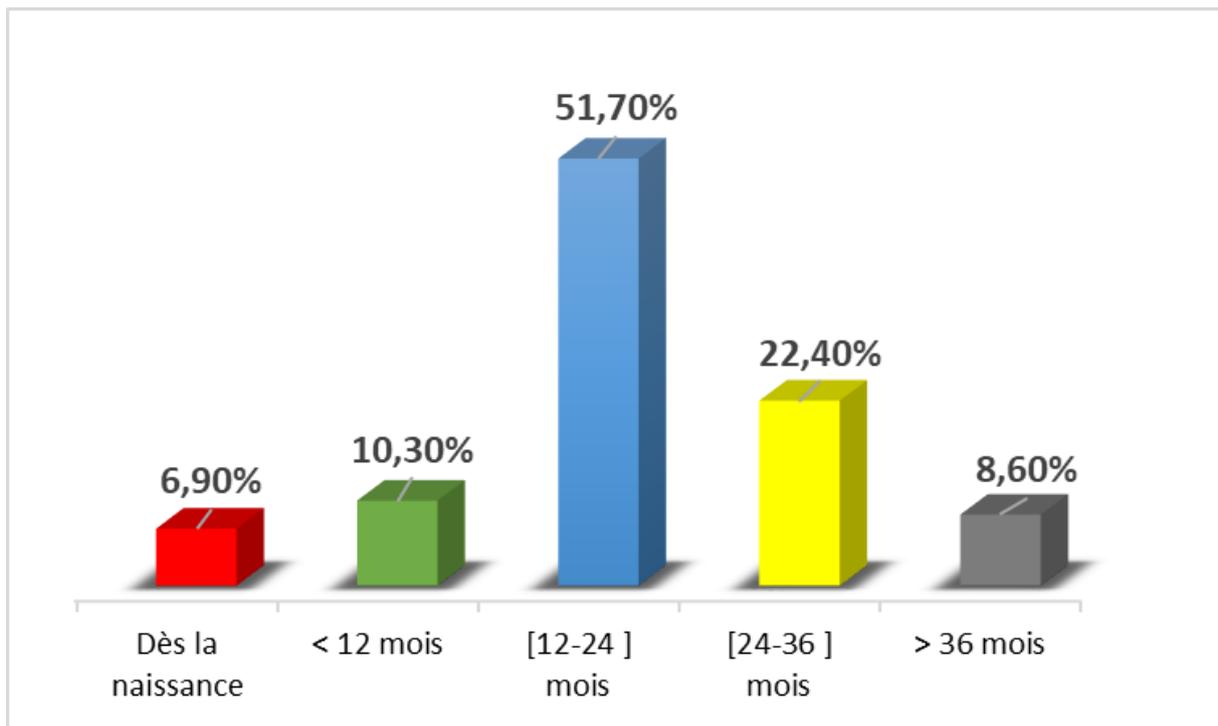


Figure 12: Les premières inquiétudes des parents en fonction de l'âge de leur enfant.

Ces résultats indiquent qu'environ 52% des parents remarquent les comportements et attitudes étranges de leurs enfants à un âge compris entre 12 et 24 mois. Les parents commencent à comprendre la gravité du problème à cette étape-là.

Ces données sont comparables à celles de (R Pry *et al* ; 2005) , (Malhi et Singhi ; 2012) et (Ye Rim Kim *et al* ; 2023) , qui ont découvert que les parents d'enfants atteints de TSA commencent généralement à suspecter des problèmes de TSA chez leurs enfants entre 12 et 24 mois, âge durant lequel les enfants commencent à percevoir, à découvrir et à réagir à l'environnement immédiat qui les entoure.

9- le niveau socioculturel des parents

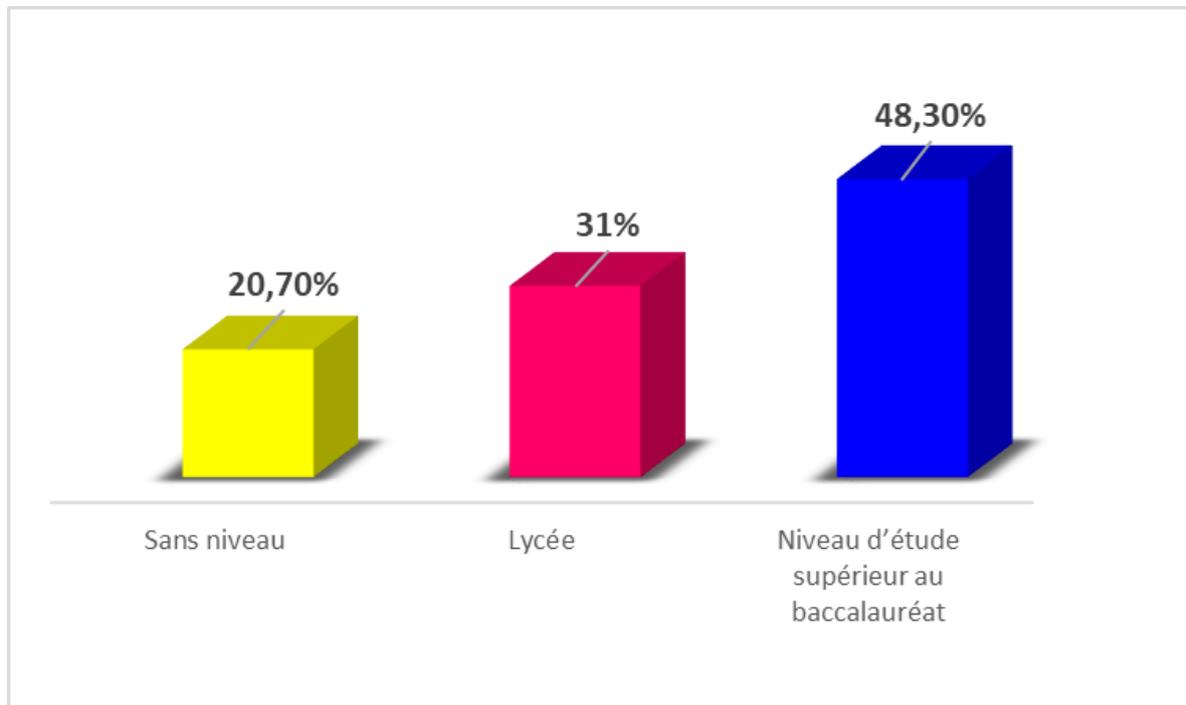


Figure 13: Niveau socioculturel des parents.

Nous avons remarqué que la culture des parents d'enfants autistes diffère légèrement, environ 48% des parents ayant un niveau d'étude supérieur au baccalauréat, 31% un niveau d'étude secondaire et 21% sans niveau comme un petit pourcentage.

Des résultats semblables à ceux de notre étude montrent qu'il existe une relation entre le niveau culturel des parents et l'exposition des enfants aux TSA (**Giulia Balboni et al ; 2021**). Et que les parents diplômés de l'université étaient plus susceptibles que ceux ayant des niveaux de scolarité inférieurs d'avoir des enfants autistes (**Van Meter et al ; 2010**).

10- Le tabagisme

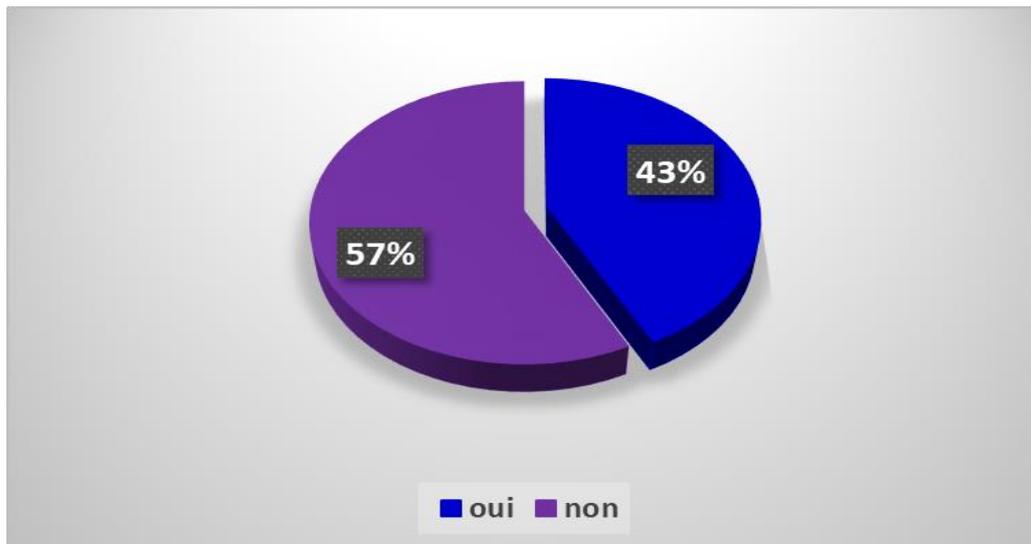


Figure14 : Répartition selon la consommation du tabac.

Il y a une convergence dans les taux de tabagisme, dans notre population 43% des parents qui consomment le tabac. Des résultats similaires confirment que le tabac présente des risques pour la santé des enfants notamment ceux présentant des troubles de TSA. Selon une analyse combinée de multiples études qui comprenaient chacune des naissances avant et à terme de (**Irva Hertz-Picciotto *et al* ; 2022**), le tabagisme est toujours lié à une augmentation de l'autisme, avec des symptômes connexes dans la population générale et un risque élevé de diagnostic de troubles du TSA.

11- Prise en charge et évolution

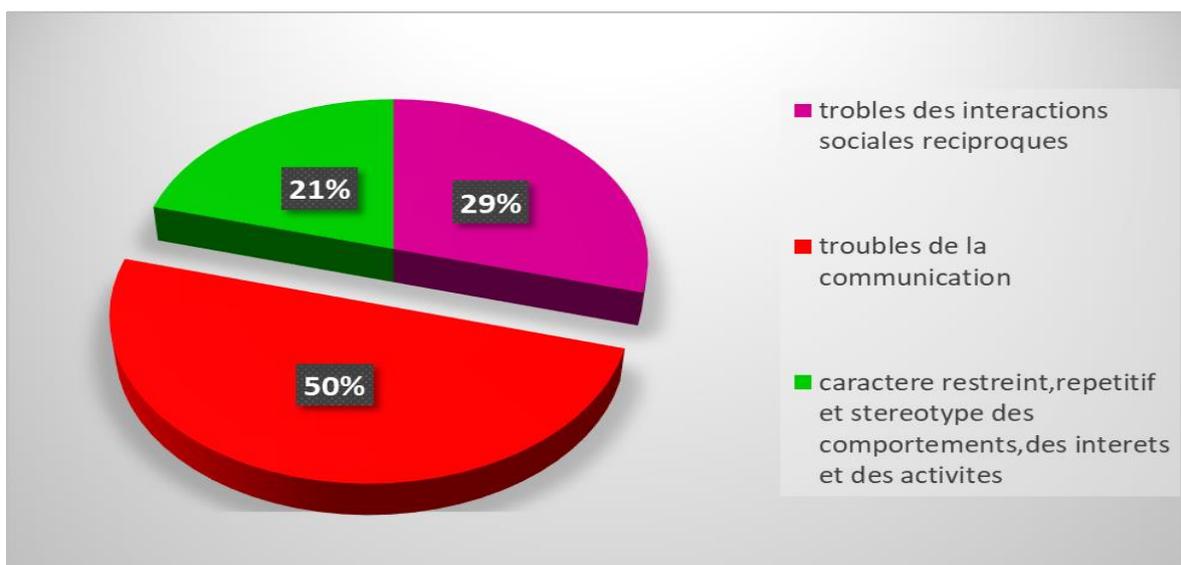


Figure15 : Répartition des patients selon l'amélioration de plusieurs domaines dans la maladie.

Les patients de notre échantillon ont montré des changements dans plusieurs aspects. En particulier dans les troubles de la communication (50%), et des rapports rapprochés (29%) des troubles des interactions sociales réciproques et (21%) de caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

Selon des recherches, les enfants autistes ont des comportements et des actions différents des enfants ordinaires, allant de la communication étrange à la communication perturbatrice et à la communication sociale (**Hsu-Min Chiang et Mark Carter ; 2008**), Déficiences motrices et handicaps dans le développement social et communicatif (**Rebecca Landa ; 2007**).

12- Diagnostic

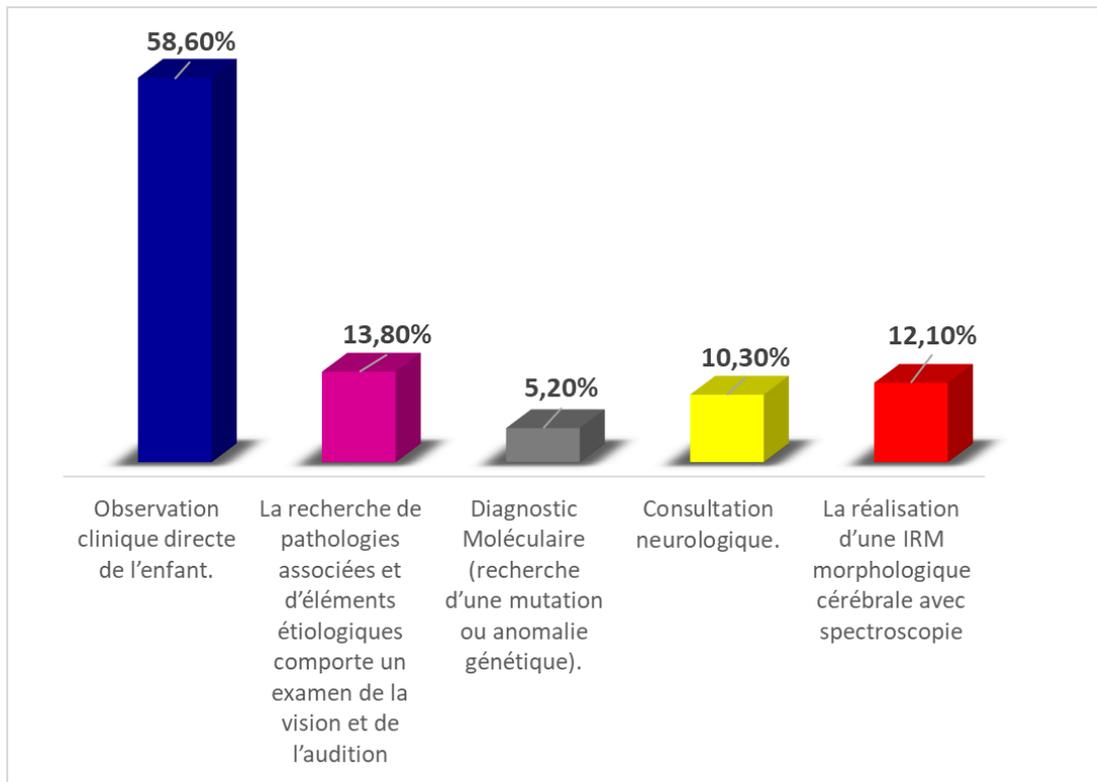


Figure16 : Répartition des patients en fonction du diagnostic reçu.

Le diagnostic est basé sur une observation clinique directe de l'enfant chez environ 59% des patients de notre échantillon, une recherche de pathologies associées et d'éléments étiologiques comporte un examen de la vision et de l'audition chez 14% d'entre eux, une réalisation d'une IRM morphologique cérébrale avec spectroscopie chez 12% d'entre eux et pour les 15% qui reste ont été diagnostiqués autistes par une consultation neurologique 10% et un diagnostic Moléculaire 5%.



***Conclusion et
perspectives***



L'autisme ou les troubles du spectre autistiques constituent un véritable problème de santé publique et sociologique. Il est intéressant de mener des recherches sur les différentes causes (génétiques épigénétique et environnementales) et conséquences de cette maladie afin de modifier l'opinion publique sur ce handicap et de trouver des solutions thérapeutiques potentielles.

Notre population de 58 patients (45 garçons et 13 filles) avait une prédominance masculine et une déficience intellectuelle chez la moitié, selon une étude statistique. Dans notre population d'étude l'autisme est associé à une déficience intellectuelle, le nombre de garçons est important. De plus, nous avons également constaté que la plupart des enfants présentaient d'autres pathologies en plus de l'autisme.

Nos résultats nous ont également permis de déterminer certains facteurs dominants qui augmenteraient le risque d'autisme, tels que l'âge avancé des parents à la conception de l'enfant (> 35 ans), leur niveau socioculturel, le tabagisme, mode de vie et l'origine géographique. Cependant, ce problème peut entraîner des conflits entre le couple.

Néanmoins, les résultats ne sont pas fiables en raison de la faible taille de l'échantillon, des problèmes de collecte de données et des contraintes bureaucratiques. En conséquence, nous proposons des perspectives :

- Elargir la taille de l'échantillon.
- La mise en place d'un diagnostic génétique pour un dépistage précoce et plus fiable de la maladie.
- Un contact continu des parents avec les professionnels pour permettre une continuité du travail déjà accompli au sein des centres dans le but d'améliorer l'état de l'enfant et de l'intégrer progressivement dans la société.



Références

Bibilographie



Références bibliographiques

1. **(Organisation mondiale de la santé (OMS) (2000).** Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Paris : Masson.).
2. **Abdallah MW, Larsen N, Grove J, et al.,w(2013).** Neonatal chemokine levels and risk of autism spectrum disorders : findings from a Danish historic birth cohort follow-up study. *Cytokine* ;61(2) :370-376.
3. **Abdallah MW, Larsen N, Grove J, Nørgaard-Pedersen B, Thorsen P, Mortensen EL, et al., (2012).** Amniotic fluid chemokines and autism spectrum disorders : an exploratory study utilizing a Danish Historic Birth Cohort. *Brain Behav Immun* ;26(1) : 170-176.
4. **Abel KM, Dalman C, Svensson AC, et al., (2013).** Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* ;170(4) :391-398.
5. **Addington, A.M., Gauthier, J., Piton, A., Hamdan, F.F., et al. (2011).** A novel frameshift mutation in UPF3B identified in brothers affected with childhood onset schizophrenia and autism spectrum disorders. *Mol. Psychiatry* 16, 238.
6. **Alessandro Tonacci, Lucia Billeci, Liliana Ruta, Gennaro Tartarisco, Giovanni Pioggia et Sebastiano Gangemi, (2017).** A systematic review of the association between allergic asthma and autism. *Minerva Pediatr*, 69, 538-550.
7. **Al-Farsi YM, Al-Sharbati MM, Waly MI, et al., (2012).** Effect of suboptimal breastfeeding on occurrence of autism : a case-control study. *Nutrition* ; 28(7-8) : e27-e32.
8. **American Psychiatric Association (2000).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (Arlington, VA : American Psychiatric Publishing).
9. **American Psychiatric Association (2013).** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5e éd.). Arlington, VA : American Psychiatric Association.
10. **American Psychiatric Association (2013).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (DSM-5) (Washington, D.C: American Psychiatric Publishing).
11. **Amos-Landgraf, J.M., Cottle, A., Plenge, R.M., Friez, M., Schwartz, C.E., Longshore, J., and Willard, H.F. (2006).** X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females. *Am. J. Hum. Genet.* 79, 493–499.

12. **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.
13. **Andersen, I.M., Kaczmarska, J., McGrew, S.G., and Malow, B.A. (2008).** Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorders. *J. Child Neurol.* 23, 482–485.
14. **Andres Roman-Urrestarazu, Robin van Kessel, Carrie Allison, Fiona E Matthews, Carol Brayne et Simon Baron-Cohen, (2021).** Association of Race/Ethnicity and Social Disadvantage With Autism Prevalence in 7 Million School Children in England. *JAMA Pediatr.* 175, e210054.
15. **Anello, A., Reichenberg, A., Luo, X., Schmeidler, J., Hollander, E., Smith, C.J., Puleo, C.M., Kryzak, L.A., and Silverman, J.M. (2009).** Brief Report : Parental Age and the Sex Ratio in Autism. *J. Autism Dev. Disord.* 39, 1487–1492.
16. **Arking, D.E., Cutler, D.J., Brune, C.W., Teslovich, T.M., et al. (2008).** A Common Genetic Variant in the Neurexin Superfamily Member CNTNAP2 Increases Familial Risk of Autism. *Am. J. Hum. Genet.* 82, 160–164. *ence* 320, 539–543.
17. **Asperger, H. (1991).** “Autistic psychopathy” in childhood. In U. Frith (Ed., Trans.), *Autism and Asperger syndrome*. Cambridge, UK : Cambridge University Press. (Original work published 1944) 37-92.
18. **Astrid Carolina Cartín Ramírez, Nicole Brenes Meseguer, Alejandra Maya Cancino, (2020).** Síndromes PTEN y su asociación con autismo. *Revista Médica Sinergia* e380.
19. **Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET, (2012).** Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy : an exploratory study. *Pediatrics* ;130(6) : e1447- e1454.
20. **Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, et al., (2009).** Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics* ; 124(2) :687-694.
21. **Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators and Centers for Disease Control and Prevention. (2012).**
22. **Auyeung, B., Ahluwalia, J., Thomson, L., Taylor, K., Hackett, G., O'Donnell, K.J., and Baron-Cohen, S. (2012).** Prenatal versus postnatal sex steroid hormone effects on autistic traits in children at 18 to 24 months of age. *Mol. Autism* 3, 17.
23. **Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., and Hackett, G. (2009).** Fetal testosterone and autistic traits. *Br. J. Psychol.* 100, 1–22.

24. Auyeung, B., Lombardo, M.V., and Baron-Cohen, S. (2013). Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition. *Pflüg. Arch. - Eur. J. Physiol.* 465, 557–571.
25. Auyeung, B., Taylor, K., Hackett, G., and Baron-Cohen, S. (2010). Foetal testosterone and autistic traits in 18 to 24-month-old children. *Mol. Autism* 1, 11.
26. Barnby, G., Abbott, A., Sykes, N., Morris, A., Weeks, D.E., Mott, R., Lamb, J., Bailey, A.J., and Monaco, A.P. (2005). Candidate-Gene Screening and Association Analysis at the Autism- Susceptibility Locus on Chromosome 16p : Evidence of Association at GRIN2A and ABAT. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 950–966.
27. Bauer AZ et Kriebel D, (2013). Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism : an ecological link. *Environ Health* ;12 :41.
28. Beard CM, Panser LA, Katusic SK, (2011). Is excess folic acid supplementation a risk factor for autism ? *Med Hypotheses* ;77(1) :15-17.
29. Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B, (2013). Ambient air pollution and autism in Los Angeles County, California. *Environ Health Perspect* ;121(3) :380-386.)
30. Beggiano, A., Peyre, H., Maruani, A., Scheid, I., Rastam, M., Amsellem, F., Gillberg, C.I., Leboyer, M., Bourgeron, T., Gillberg, C., et al. (2017). Gender differences in autism spectrum disorders : Divergence among specific core symptoms. *Autism Res.* 10, 680–689.
31. 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.
32. Berletch, J.B., Yang, F., Xu, J., Carrel, L., and Disteche, C.M. (2011). Genes that escape from X inactivation. *Hum. Genet.* 130, 237–245.
33. Bernier, R., et al, (2004). Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. *Cell* 158, 263-276.
34. Bishop, D.V.M., Jacobs, P.A., Lachlan, K., Wellesley, D., Barnicoat, A., Boyd, P.A., Fryer, A., Middlemiss, P., Smithson, S., Metcalfe, K., et al. (2011). Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Arch. Dis. Child.* 96, 954– 959.
35. Blaurock-Busch E, Amin OR, Dessoki HH, Rabah T. Toxic metals and essential elements in hair and severity of symptoms among children with autism. *Maedica (Buchar)*; 7(1) :38-39
36. Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T, (2011). Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of Arab children with autism spectrum disorder. *Maedica (Buchar)* ;6(4) : 247-257.

37. **Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T, (2011).** Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of Arab children with autism spectrum disorder. *Maedica (Buchar)* ;6(4) : 247-257.
38. **Blaylock RL, (2009).** A possible central mechanism in autism spectrum disorders, part 3 : the role of excitotoxic food additives and the synergistic effects of other environmental toxins. *Altern Ther Health Med* ;15(2) : 56-60
39. **Bleuler, E. (1950).** *Dementia praecox or the group of schizophrenias* (J. Zinkin, Trans.). New York : International Universities Press. (Original work published 1911.
40. **Bourgeron, T. (2015).** From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 551–563.
41. **Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, et al.,(2013).** Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry* ;3 : e277.
42. **Bruin EI, Verheij F, Wiegman T, Ferdinand RF, (2006).** Differences in finger length ratio between males with autism, pervasive developmental disorder- not otherwise specified, ADHD, and anxiety disorders. *Dev Med Child Neurol* ;48(12) :962-965.
43. **Burgess, N.K., Sweeten, T.L., McMahon, W.M., and Fujinami, R.S. (2006).** Hyperserotoninemia and altered immunity in autism. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 697–704 .
44. **Burstyn I, Wang X, Yasui Y, Sithole F, Zwaigenbaum L, (2011).** Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort : accounting for missing exposures via Estimation- Maximization algorithm. *BMC Med Res Methodol* ;11 :2.
45. **C García-Nonell I, E Rigau-Ratera, J Artigas-Pallarés, (2006).** [Autism in fragile X syndrome]. *Rev Neurol*, 13, 42.
46. **Cantwell, D. P., Baker, L., & Rutter, M. (1980).** Families of autistic children and dysphasic children : Family life and direction patterns. *Advances in Family Psychiatry*, 2, 295-312.
47. **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.
48. **Cazzola, M., May, A., Bergamaschi, G., Cerani, P., Rosti, V., and Bishop, D.F. (2000).** Familial-skewed X-chromosome inactivation as a predisposing factor for late-onset X-linked sideroblastic anemia in carrier females. *Blood* 96, 4363–4365.

49. **Chapman, E., Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Knickmeyer, R., Taylor, K., and Hackett, G. (2006).** Fetal testosterone and empathy: Evidence from the Empathy Quotient (EQ) and the “Reading the Mind in the Eyes” Test. *Soc. Neurosci.* 1, 135–148.
50. **Chen MH, Su TP, Chen YS, et al., (2012)** . Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents : a nationwide population-based study. *BMC Psychiatry.* 2013 ;13 :161.
51. **Chen, C.-H., Huang, C.-C., Cheng, M.-C., Chin, Y.-N. Tsai, W.-C. Wu, Y.-Y., Liu, S.-K., and Gau, S.S.-F. (2014).** Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders. *Mol Autism* 5, 36.
52. **Cheslack-Postava K, Liu K, Bearman PS, (2011).** Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births. *Pediatrics* ;127(2) :246-253.
53. **Christelle M Durand 1, Catalina Betancur, Tobias M Boeckers, Juergen Bockmann, Pauline Chaste, Fabien Fauchereau, Gudrun Nygren, Maria Rastam, I Carina Gillberg, Henrik Anckarsäter, Eili Sponheim, Hany Goubran-Botros, Richard Delorme, Nadia Chabane, Marie-Christine Mouren-Simeoni, Philippe de Mas, Eric Bieth, Bernadette Rogé, Delphine Héron, Lydie Burglen, Christopher Gillberg, Marion Leboyer, Thomas Bourgeron ,(2007).** Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet* 39,25-7.
54. **Claudia Carmassi, Laura Palagini, Danila Caruso, Isabella Masci, Lino Nobili, Antonio Vita et Liliana Dell’Osso, (2019).** Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder: Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop . *Sec. Social Psychiatry and Psychiatric Rehabilitation* 10, 3389.
55. **Cobigo V, Murphy MS, Bielska IA, Ouellette-Kuntz H, (2012).** Applying Hill’s Criteria to the study of autism spectrum disorders and exposure to mercury. *J Dev Disabil* ;18(1) :20-33.
56. **Cock M, Maas YG, van de Bor M,(2012).** Does perinatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders ? Review. *Acta Paediatr.* 2012 ;101(8) :811-818.
57. **Constantino, J.N. (2017).** Taking stock of critical clues to understanding sex differences in the prevalence and recurrence of autism. *Autism* 21, 769–771.
58. **Contejean, Y., et Doyen, C. (2012).** Regards périphériques sur l’autisme : Evaluer pour mieux accompagner (Lavoisier).
59. **Cook, E.H., Courchesne, R., Lord, C., Cox, N.J., Yan, S. et al , (1997).** Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol. Psychiatry* 2, 247–250.

60. **Coon (2005).** Possible association between autism and variants in the brain-expressed tryptophan hydroxylase gene (TPH2) - Coon - 2005 - American Journal of Medical Genetics Part B : Neuropsychiatric Genetics - Wiley Online Library. Mol. Psychiatry 2, 247–250.
61. **Craig, A.M., and Kang, Y. (2007).** Neurexin–neuroligin signaling in synapse development. Curr. Opin. Neurobiol. 17, 43–52.
62. **Darnell, J.C., Van Driesche, S.J., Zhang, C., Hung, K.Y.S., Mele, A., et al. (2011).** FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. Cell 146, 247–261.
63. **David M Fergusson, Geraldine F H McLeod et L John Horwood, (2014).** Parental separation/divorce in childhood and partnership outcomes at age 30. J Child Psychol Psychiatry. 55, 352-60.
64. **Dawson, G., Garnier, R, (2013).** A quarter century of progress on the early detection and treatment of autism spectrum disorder. Development and Psychopathology, Vol. 25.
65. **Dealberto MJ, (2011).** Prevalence of autism according to maternal immigrant status and ethnic origin. Acta Psychiatr Scand ;123(5) :339-348.
66. **DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC., (2013).** Review : the role of vitamin D in nervous system health and disease. Neuropathol Appl Neurobiol ; 39(5) :458-484.
67. **Development al Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators and Centers for Disease Control and Prevention, (2014).**
68. **Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S, (2011).** The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. J Autism Dev Disord.
69. **Doja A, Roberts W.** Immunizations and autism : a review of the literature. Can J Neurol Sci. 2006 ;33(4) :341-346.
70. **Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, et al., (2013).** Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. Am J Epidemiol ;168(11) : 1268-1276.
71. **Ebrahimi-Fakhari, D., and Sahin, M. (2015).** Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. Curr. Opin. Neurol. 28, 91–102.
72. **Ellen Giarelli , Lisa D Wiggins, Catherine E Rice, Susan E Levy, Russell S Kirby, Jennifer Pinto-Martin et David Mandell, (2010).** Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. Disabil Health J. 107-16
73. **Emerson E, (2012).** Deprivation, ethnicity and the prevalence of intellectual and developmental disabilities. J Epidemiol Community Health ;66(3) : 218-224.

74. **Eric Fombonne, (2005).** Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*, 10:3-8.
75. **Fallon J, (2005).** Could one of the most widely prescribed antibiotics amoxicillin/ clavulanate “augmentin” be a risk factor for autism? *Med Hypotheses* ; 64(2) :312-315.
76. **Fatemi, S.H., Halt, A.R., Stary, J.M., Kanodia, R., Schulz, S.C., and Realmuto, G.R. (2002).** Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol. Psychiatry* 52, 805–810.
77. **Figure PTEN Yubing Wang, Tian Liu et Lisa li, (2020).** Autism-associated PTEN missense mutation leads to enhanced nuclear localization and neurite outgrowth in an induced pluripotent stem cell line. *FEBS Journal* 287(22).
78. **Figure Raphael Bernier, Christelle Golzio Bo Xiong , Bert B.A. de Vries, Nicholas Katsanis , Evan E. Eichler, (2014).** Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development . *VOLUME 158*, P263-276.
79. **Filipek, P.A., Accardo, P.J., Baranek, G.T., et al, (1999).** The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, Vol. 29, 6.
80. **Fombone, E. (2009).** Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr. Res.* 65, 591–598.
81. **Fox E, Amaral D, Van de Water J, (2012).** Maternal and fetal anti-brain antibodies in development and disease. *Dev Neurobiol* ;72(10) :1327- 1334.
82. **Freitag, C.M. (2007).** The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol. Psychiatry* 12, 2–22.
83. **Gardener H, Spiegelman D, Buka SL, (2009).** Prenatal risk factors for autism : comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* ;195(1) :7-14.
84. **Gardener H, Spiegelman D, Buka SL, (2011).** Perinatal and neonatal risk factors for autism : a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* ;128(2) :344-355.
85. **Gardener, H., Spiegelman, D., et Buka, S.L. (2009).** Prenatal risk factors for autism : comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195, 7–14.
86. **Geier DA, Kern JK, Geier M, (2009).** A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*;69(2) : 189-197.
87. **Giarelli, E., Wiggins, L.D., Rice, C.E., Levy, S.E., Kirby, R.S., Pinto-Martin, J., and Mandell, D. (2010).** Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. *Disabil. Health J.* 3, 107–116.

88. Gillberg, C. (1990). Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31, 99-119.
89. Gilman, S.R., Iossifov, I., Levy, D., Ronemus, M., Wigler, M., and Vitkup, D. (2011). Rare De Novo Variants Associated with Autism Implicate a Large Functional Network of Genes Involved in Formation and Function of Synapses. *Neuron* 70, 898–907
90. Giulia Balboni, Alice Bacherini, Gessica Rebecchini, Romina Cagiano, Alice Mancini 3, Raffaella Tancredi, Roberta Igliozzi et Filippo Muratori, (2021). Individual and Environmental Factors Affecting Adaptive Behavior of Toddlers with Autism Spectrum Disorder: Role of Parents' Socio-cultural Level. *J Autism Dev Disord*, 51, 3469-3482.
91. Glasson et al. (2004) 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.
92. 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.
93. Gong, X., Bacchelli, E., Blasi, F., Toma, C., Betancur, C., Chaste, P., Delorme, R., Durand, C., Fauchereau, F., Botros, H.G., et al. (2008). Analysis of X chromosome inactivation in autism spectrum disorders. *Am. J. Med. Genet.* 147B, 830–835.
94. Good P. Did acetaminophen provoke the autism epidemic ? *Altern Med Rev.* 2009 ;14(4) :364-372.
95. Grant WB, Soles CM, (2009). Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermatoendocrinol* ;1(4) :223-228.
96. Grether JK, Croen LA, Anderson MC, Nelson KB, Yolken RH, (2010). Neonatally measured immunoglobulins and risk of autism. *Autism Res* ;3(6) : 323-332.
97. Grether JK, Li SX, Yoshida CK, Croen LA, (2010). Antenatal ultrasound and risk of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* ;40(2) :238-245.
98. 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.
99. Grønberg TK, Sørensen MJ, et al., (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* ; 309(16) :1696-1703.

100. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D., (2012). Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* ;91(3) :287-300.
101. 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.
102. Hagberg H, Gressens P, Mallard C, (2012). Inflammation during fetal and neonatal life : implications for neurologic and neuropsychiatric disease in children and adults. *Ann Neurol.* ; 71(4) :444-457.
103. Haglund NG, Källén KB., (2011). Risk factors for autism and Asperger syndrome. Perinatal factors and migration. *Autism* ;15(2) :163-183.
104. Hamdan, F.F., Daoud, H., Piton, A., Gauthier, J., et al. (2011). De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism. *Biol. Psychiatry* 69, 898–901.
105. Hansen, S.N., Schendel, D.E., Parner, E.T., (2015). Explaining the Increase in the Prevalence of Autism Spectrum Disorders: The Proportion Attributable to Changes in Reporting Practices. *JAMA Pediatr*, Vol. 169.
106. Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I, (2013). Serotonin hypothesis of autism : implications for selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Autism Res* ;6(3) :149-168.
107. Haute Autorité de Santé. (2010). Autisme et autres troubles envahissants du développement - État des connaissances hors mécanismes physiopathologiques, psychopathologiques et recherche fondamentale.
108. Head, A.M., McGillivray, J.A., and Stokes, M.A. (2014). Gender differences in emotionality and sociability in children with autism spectrum disorders. *Mol. Autism* 5, 19.
109. Herman, G.E., Butter, E., Enrile, B., Pastore, M., Prior, T.W., and Sommer, A. (2007). Increasing knowledge of PTEN germline mutations : Two additional patients with autism and macrocephaly. *Am. J. Med. Genet. A.* 143A, 589–593.
110. Hirsch, L.E., et Pringsheim, T., (2016). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* CD009043.
111. Hönekopp J, (2012). Digit ratio 2D :4D in relation to autism spectrum disorders, empathizing, and systemizing : a quantitative review. *Autism Res* ;5(4) :221-230.
112. Hönekopp J, (2012). Digit ratio 2D :4D in relation to autism spectrum disorders, empathizing, and systemizing : a quantitative review. *Autism Res* ;5(4) :221-230.

113. **Hoshiko S, Grether JK, Windham GC, Smith D, Fessel K, (2011).** Are thyroid hormone concentrations at birth associated with subsequent autism diagnosis ? *Autism Res* ;4(6) :456-463.
114. **Hsu-Min Chiang et Mark Carter, (2008).** Spontaneity of communication in individuals with autism. *J Autism Dev Disord*, 38, 693-705.
115. **Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A., (2011).** Advancing paternal age and risk of autism : new evidence from a population- based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol Psychiatry* ;16(12) :1203-1212.
116. **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.
117. **Irva Hertz-Picciotto, Susan A Korrick, Christine Ladd-Acosta, Margaret R Karagas, Kristen Lyall, Rebecca J Schmidt, Anne L Dunlop, Lisa A Croen, Dana Dabelea et al, (2022).** Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts. *Autism Res*, 15, 551-569.
118. **Jacquemont, S., Coe, B.P., Hersch, M., Duyzend, M.H., Krumm, N., Bergmann, S., Beckmann, J.S., Rosenfeld, J.A., and 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
119. **Jamain, S. et al. (2002).** Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol Psychiatry* 7, 302–10
120. **Jamain, S. et al. (2003).** Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34, 27–9 .
121. **Jamee M Berg et Daniel H Geschwind, (2012).** Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biol* 13, 247.
122. **Jinan Zeidan ,Eric Fombonne , Julie Scolah , Alaa Ibrahim , Maureen S Durkin , Shekhar Saxena , Afiqah Yusuf , Andy Shih et Mayada Elsabbagh, (2022).** Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res* 15, 778-790
123. **Kalkbrenner AE, Daniels JL, Chen JC, Poole C, Emch M, Morrissey J, (2010)** Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. *Epidemiology* ; 21(5) : 631-641.
124. **Kanner, L. (1943).** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
125. **Kanner, L., & Eisenberg, L. (1956).** Early infantile autism, 1943-1955. *American Journal of Orthopsychiatry*, 26, 55-65.

126. **Kanner, L., & Eisenberg, L. (1956).** Early infantile autism, 1943-1955. *American Journal of Orthopsychiatry*, 26, 55-65.
127. **Katayama, Y., et al. (2016).** CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature* 537, 675-679.
128. **Kathleen McGrath, Karen Bonuck et Mana Mann, (2020).** Exploratory spatial analysis of autism rates in New York school districts: role of sociodemographic and language differences. *J Neurodev Disord*, 12, 35.
129. **Kelleher, R.J., and Bear, M.F. (2008).** The Autistic Neuron: Troubled Translation? *Cell* 135, 401–406.
130. **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.
131. **King, M., et Bearman, P. (2009).** Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 38, 1224–1234.
132. **Klann, E., and Dever, T.E. (2004).** Biochemical mechanisms for translational regulation in synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 931–942.
133. **KLIN A., MAYES L.C., VOLKMAR F.R., COHEN D.J., (1995).** : Multiplex Developmental Disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 16, 7-11.
134. **Kong A, Frigge ML, Masson G, et al., (2012).** Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* ;488(7412) :471-475.
135. **Korzeniewski SJ, Pinto-Martin JA, Whitaker AH, et al., (2013).** Association between transient hypothyroxinaemia of prematurity and adult autism spectrum disorder in a low-birthweight cohort : an exploratory study. *Paediatr Perinat Epidemiol* ;27(2) : 182-187.
136. **Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al., (2012)** Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* ;129(5) : e1121-e1128.
137. **Lange, N., Travers, B.G., Bigler, E.D.,... et Fletcher, P.T., et al. (2015).** Longitudinal Volumetric Brain Changes in Autism Spectrum Disorder Ages 6–35 Years. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 8, 82–93.
138. **Laumonnier, F., Shoubridge, C., Antar, C., Nguyen, L.S., et al. (2010).** Mutations of the UPF3B gene, which encodes a protein widely expressed in neurons, are associated with nonspecific mental retardation with or without autism. *Mol. Psychiatry* 15, 767.
139. **Lee BK, Gardner RM, Dal H, et al., (2012).** Brief report : maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* ; 42(9) :2000-2005.

140. **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.
141. **Lemonnier, E., Villeneuve, N., Sonie, S., Serret, S., et al. (2017).** Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Transl. Psychiatry* 7, e1056 .
142. **Lenoir, P., Malvy, J., et Bodier-Rethore, C.(2007).** L'autisme et les troubles du développement psychologique. Deuxième Édition.
143. **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.
144. **LiefPagalan, Celeste Bickford, Whitney Weikum, Bruce Lanphear, Michael Brauer 3, Nancy Lanphear, Gillian E Hanley, Tim F Oberlander et Meghan Winters, (2019).** Association of Prenatal Exposure to Air Pollution With Autism Spectrum Disorder *JAMA Pediatr.* 173, 86-92
145. **Loisa Bennetto, Jessica M Keith, Paul D Allen et Anne E Luebke, (2017).** Children with autism spectrum disorder have reduced otoacoustic emissions at the 1 kHz mid-frequency region. *Autism Res*, 10, 337-345.
146. **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.
147. **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.
148. **Losh M, Esserman D, (2012).** Anckarsäter H, Sullivan PF, Lichtenstein P. Lower birth weight indicates high risk of autistic traits in discordant twin pairs. *Psychol Med* ;42(5) : 1091-1102.
149. **Lotter, V. (1966).** Epidemiology of autistic conditions in young children. *Soc Psychiatry* 1, 124–135.
150. **Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL., (2012).** Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. *Autism Res* ;5(1) :21-30.

151. **Maimburg RD, Bech BH, Væth M, Møller-Madsen B, Olsen J, (2010).** Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* ;126(5) :872-878.
152. **Maimburg RD, Vaeth M, Schendel DE, Bech BH, Olsen J, Thorsen P, (2008).** Neonatal jaundice : a risk factor for infantile autism ? *Paediatr Perinat Epidemiol* ;22(6) :562-568.
153. **Malhi et Singhi, (2012) -Malhi, P., et Singhi, P. (2012).** Regression in children with autism spectrum disorders. *Indian J Pediatr* 79, 1333–1337.
154. **Marco, E.J., and Skuse, D.H. (2006).** Autism-lessons from the X chromosome : Table 1. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 1, 183–193.
155. **Marta Del Valle Rubido, James T McCracken, Eric Hollander, Frederick Shic, Jana Noeldeke, Lauren Boak, Omar Khwaja, Shamil Sadikhov, Paulo Fontoura et Daniel Umbricht, (2018).** In Search of Biomarkers for Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*, 11, 1567-1579.
156. **Martin-Guehl, C. (2003).** *L'enfant anxieux : Dépistage et soins* (Elsevier Masson).
157. **Marui, T., Hashimoto, O., Nanba, E., Kato, C., Tochigi, M., et al. (2004).** Association between the neurofibromatosis-1 (NF1) locus and autism in the Japanese population. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 131B, 43–47.
158. **Maudsley, H. (1867).** *Insanity of early life.* In H. Maudsley (Ed.), *The physiology and pathology of the mind.* New York : Appleton 259-386.
159. **Maureen S Durkin, Matthew J Maenner, Craig J Newschaffer, Li-Ching Lee, Christopher M Cunniff, Julie L Daniels, Russell S Kirby, Lewis Leavitt, Lisa Miller, Walter Zahorodny et Laura A Schieve, (2008).** Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am J Epidemiol* 168, 1268-76
160. **Mayer, A., Lahr, G., Swaab, D.F., Pilgrim, C., and Reisert, I. (1998).** The Y-chromosomal genes SRY and ZFY are transcribed in adult human brain. *Neurogenetics* 1, 281–288.
161. **Mazerik, J.N., Mikkilineni, H., Kuppusamy, V.A., Steinhour, E., Peltz, A., Marsh, C.B., Kuppusamy, P., and Parinandi, N.L. (2007).** Mercury Activates Phospholipase A 2 and Induces Formation of Arachidonic Acid Metabolites in Vascular Endothelial Cells. *Toxicol. Mech. Methods* 17, 541–557.
162. **Miles, J.H., Takahashi, T.N., Bagby, S., Sahota, P.K., Vaslow, D.F., Wang, C.H., Hillman, R.E., and Farmer, J.E. (2005).** Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes. *Am. J. Med. Genet. A.* 135, 171–180.

- 163. Misès, R. (2012).** Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent-R2012 : Correspondance et transcodage-CIM10 (Presses de l'EHESP).
- 164. Molloy CA, Morrow AL, Meinzen-Derr J, et al., (2006).** Familial autoimmunethyroiddisease as a risk factor for regression in childrenwithautismspectrumdisorder : a CPEA Study. *J Autism Dev Disord* ;36(3) : 317-324.
- 165. Mrozek-Budzyn D, Kieltyka A, Majewska R, (2010).**Lack of association betweenmeasles-mumps-rubella vaccination and autism in children : a case-control study. *Pediatr Infect Dis J* ;29(5) :397-400.
- 166. Muers, M.R., Sharpe, J.A., Garrick, D., Sloane-Stanley, J., Nolan, P.M., Hacker, T., Wood, W.G., Higgs, D.R., and Gibbons, R.J. (2007).**Defining the Cause of Skewed X-Chromosome Inactivation in X-Linked Mental Retardation by Use of a Mouse Model. *Am. J. Hum. Genet.* 80, 1138–1149.
- 167. Nevison, C.D. (2014).** A comparison of temporal trends in United States autismprevalence to trends in suspectedenvironmentalfactors. *Environ Health* 13, 73.
- 168. Nicholson, P., and Mühlemann, O. (2010).** Cutting the nonsense : the degradation of PTCcontainingmRNAs. *Biochem. Soc. Trans.* 38, 1615–1620.
- 169. Nordahl, C.W., Scholz, R., Yang, X., Buonocore, M.H., Simon, T., Rogers, S., and Amaral, D.G. (2012).** Increased Rate of AmygdalaGrowth in ChildrenAged 2 to 4 YearsWithAutism Spectrum Disorders : A Longitudinal Study. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 53–61.
- 170. O'Roak, B.J., Vives, L., Girirajan, S., et al. (2012).** Sporadicautism exomes reveal a highlyinterconnectedprotein network of de novo mutations. *Nature*.
- 171. Palmer RF, Blanchard S, Stein Z, Mandell D, Miller C, (2006).** Environmentalmercury release, speialeducation rates, and autismdisorde r : an ecologicalstudy of Texas. *Health Place* ;12(2) :203-209.
- 172. Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, et al., (2012).** Plasma antioxidant cap acityisreduced in Asperger syndrome. *J PsychiatrRes* ;46(3) :394-401.
- 173. Parikshak, N.N., Stein, J.L., and Geschwind, D.H. (2013).** Rare Inherited Variation in Autism:Beginning to See the Forest and a Few Trees. *Neuron* 77, 209–211.
- 174. Pascal Lenoir, Joëlle Malvy et Chrystèle Bodier;Rethore ,(2007).** L'autisme et les troubles du développement psychologique . Book Deuxième Édition 181-184
- 175. Pinto D, Anney, R., Klei, L.,,Regan, R., Conroy, J., et al. (2010).** A genome-wide scan for commonalleles affectingrisk for autism. *Hum. Mol. Genet.*

176. **Pinto, D., Pagnamenta, A.T., Klei, L., Anney, R., Merico, D., Regan, R., Conroy, J., Magalhaes, T.R., Correia, C., Abrahams, B.S., et al. (2010).** Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 466, 368–372.
177. **Piton, A., Jouan, L., Rochefort, D., Dobrzeniecka, S., Lachapelle, K., Dion, P.A., Gauthier, J., and Rouleau, G.A. (2013).** Analysis of the effects of rare variants on splicing identifies alterations in GABAA receptor genes in autism spectrum disorder individuals. *Eur. J. Hum. Genet.* 21, 749–756.
178. **Puleo CM, Reichenberg A, Smith CJ, Kryzak LA, Silverman JM., (2008).** Do autism-related personality traits explain higher paternal age in autism ? *Mol Psychiatry* ;13(3) :243-244.
179. **R Pry, A Petersen et A Baghdadli, (2005).** The relationship between expressive language level and psychological development in children with autism 5 years of age. *Autism*, 9, 179-89.
180. **Rai D, Golding J, Magnusson C, Steer C, Lewis G, Dalman C, (2012).** Prenatal and early life exposure to stressful life events and risk of autism spectrum disorders : population-based studies in Sweden and England. *PLoS One* ;7(6) : e38893.
181. **Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis GH, Magnusson C, (2013).** Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders : population based case-control study. *BMJ* ; 346 : f2059.
182. **Ramaekers VT, Blau N, Sequeira JM, Nassogne MC, Quadros EV, (2007).** Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low-functioning autism with neurological deficits. *Neuropediatrics* ;38(6) :276-281.
183. **Rebecca Landa, (2007).** Early communication development and intervention for children with autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 13, 16-25.
184. **Rett, A. (1966).** Uber eine eigenartige shirnatrophisches Syndrome bei Hyperammonie im Kindersalter. *Wien Medizinische Wochenschrift*, 118, 723-738.
185. **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, 1094–110.
186. **Riva, D., Bulgheroni, S., et Zappella, M ,(2013).** Neurobiology, Diagnosis and Treatment in Autism: An Update (John Libbey Eurotext).
187. **Roberto Keller, Roberta Basta, Luana Salerno et Maurizio Elia, (2017).** Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *NeuroSci* 38, 1353-1361.

- 188. Roberts AL, Lyall K, Rich-Edwards JW, Ascherio A, Weisskopf MG, (2013).** Association of maternal exposure to childhood abuse with elevated risk for autism in offspring. *JAMA Psychiatry* ;70(5) :508-515.
- 189. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C, (2007).** Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* ;115(10) :1482- 1489.
- 190. 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.
- 191. 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.
- 192. Rossignol DA, Frye RE, (2012).** A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders : immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* ;17(4) : 389-401.
- 193. Roulet FI, Lai JK, Foster JA, (2013).** In utero exposure to valproic acid and autism—a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicol Teratol* ;36 : 47 -56.
- 194. Rutter, M. (1970).** Autistic children: Infancy to adulthood. *Seminars in Psychiatry*, 2, 435-450.
- 195. Rutter, M., Bailey, A., Bolton, P., & Le Couteur, A. (1994).** Autism in known medical conditions : Myth and substance. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 311-322.
- 196. Sacco, R., Gabriele, S., and Persico, A.M. (2015).** Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 234, 239–251.
- 197. 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.
- 198. Sandin S, Hultman CM, Klevzon A, Gross R, MacCabe JH, 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(5) :477-486.e1.
- 199. Sandin S, Reichenberg A, et al., (2013).** Autism risk across generations : a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry* ;70(5):516-521.

200. 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.
201. Schrieken M, Visser J, Oosterling I, et al., (2013). Head circumference and height abnormalities in autism revisited : the role of pre- and perinatal risk factors. *Eur Child Adolesc Psychiatry* ; 22(1) :35-43.
202. Serajee, F., Zhong, H., Nabi, R., and Huq, A. (2003). The metabotropic glutamate receptor 8 gene at 7q31 : partial duplication and possible association with autism. *J. Med. Genet.* 40, e42. *Disorders. Am. J. Hum. Genet.* 82, 165–173.
203. Shamberger RJ. Autism rates associated with nutrition and the WIC program. *J Am Coll Nutr.* 2011 ;30(5) : 348-353.
204. Sharma, A., Hoeffler, C.A., Takayasu, Y., Miyawaki, T., McBride, S.M., Klann, E., and Zukin, R.S. (2010). Dysregulation of mTOR Signaling in Fragile X Syndrome. *J. Neurosci.* 30, 694–702.
205. Siegel, M., Beresford, C.A., Bunker, M., Verdi, M., Vishnevetsky, D., Karlsson, C., Teer, O., Stedman, A., and Smith, K.A. (2014). Preliminary Investigation of Lithium for Mood Disorder Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 24, 399–402.
206. Skuse, D.H., James, R.S., Bishop, D.V., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., Bacarese-Hamilton, M., Creswell, C., McGurk, R., and Jacobs, P.A. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387, 705–708.
207. Skuse, D.H., James, R.S., Bishop, D.V., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., Bacarese-Hamilton, M., Creswell, C., McGurk, R., and Jacobs, P.A. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387, 705–708.
208. Stein D, Weizman A, Ring A, Barak Y, (2006). Obstetric complications in individuals diagnosed with autism and in healthy controls. *Compr Psychiatry* ;47(1) :69-75.
209. Stephan J Sanders , Michael T Murtha, Abha R Gupta, John D Murdoch, Melanie J Raubeson, A Jeremy Willsey, A Gulhan Ercan-Sencicek, Nicholas M DiLullo, Neelroop N Parikshak, Jason L Stein, Michael F Walker, Gordon T Ober, Nicole A Teran, Youeun Song, Paul El-Fishawy, Ryan C Murtha, Murim Choi, John D Overton, Robert D Bjornson, Nicholas J Carriero, Kyle A Meyer, Kaya Bilguvar, Shrikant M Mane, Nenad Sestan, Richard P Lifton, Murat Günel, Kathryn Roeder, Daniel H Geschwind,

- Bernie Devlin, Matthew W State, (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 485,237-41.
210. Stéphane Jamain , Hélène Quach, Catalina Betancur, Maria Råstam, Catherine Colineaux, I Carina Gillberg, Henrik Soderstrom, Bruno Giros, Marion Leboyer, Christopher Gillberg, Thomas Bourgeron,(2003). Mutations of the X-linked genes encoding neurologins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism .*Nat Genet* 34,27-9.
211. Stéphane Jamain, Catalina Betancur, Bruno Giros, Marion Leboyer et Thomas Bourgeron, (2003). La génétique de l'autisme. *Med Sci (Paris)* 19, 1081–1090.
212. St-Hilaire S, Ezike VO, Stryhn H, Thomas MA, (2012). An ecological study on childhood autism. *Int J Health Geogr* ;11 :44.
213. Stoch YK, Williams CJ, Granich J,...et al., (2012). Are prenatal ultrasound scans associated with the autism phenotype ? Follow-up of a randomised controlled trial. *J Autism Dev Disord* ;42(12) :2693-2701.
214. Stoner, R., Chow, M.L., Boyle, M.P.,...et Courchesne, E. (2014). Patches of Disorganization in the Neocortex of Children with Autism. *N. Engl. J. Med.* 370, 1209–1219
215. Sunghye Cho, Meredith Cola ,Azia Knox , Maggie Rose Pelella , Alison Russell , Aili Hauptmann , Maxine Covello , Christopher Cieri , Mark Liberman , Robert T Schultz et Julia Parish-Morris, (2023). Sex differences in the temporal dynamics of autistic children's natural conversations. *Mol Autism* 14, 13.
216. Surén P, Roth C, Bresnahan M, et al, (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* ;309(6) :570-577.
217. T Sumathi, T Manivasagam et A Justin Thenmozhi, (2022). The Role of Gluten in Autism. *Adv Neurobiol*, 24, 469-479.
218. Tamara May, Ife Adesina, Jane McGillivray et Nicole J Rinehart , (2019). Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol* 32(4):622-626.
219. Tran PL, Lehti V, Lampi KM, Helenius H, Suominen A, Gissler M, et al., (2013). Smoking during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in a Finnish national birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* ;27(3) :266-274.
220. Traut, N., Beggiato, A., Bourgeron, T., Delorme, R., Rondi-Reig, L., Paradis, A.-L., and Toro, R. (2017). Cerebellar volume in autism: Meta-analysis and analysis of the ABIDE cohort. *BioRxiv* 104984.

- 221. Tudor ME, DeVincent CJ, Gadow KD., (2013).** Prenatal pregnancy complications and psychiatric symptoms : Children with ASD versus clinic controls. *Res Autism Spectr Disord.* 2012 ;6(4) : 1401-1405.
- 222. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, Aleksic B, Ozaki N, (2012).** The combined measles, mumps, and rubella vaccines and the total number of vaccines are not associated with development of autism spectrum disorder : the first case-control study in Asia. *Vaccine* ;30(28) :4292-4298.
- 223. Van Balkom ID, Bresnahan M, Vuijk PJ, Hubert J, Susser E, Hoek HW.** Paternal age and risk of autism in an ethnically diverse, non-industrialized setting : Aruba. *PLoS One.* 2012 ;7(9): e45090.
- 224. van der Ven E, Termorshuizen F, Laan W, Breetvelt EJ, van Os J, Selten JP, (2013).** An incidence study of diagnosed autism-spectrum disorders among immigrants to the Netherlands. *Acta Psychiatr Scand* ;128(1) :54-60.
- 225. 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.
- 226. Van Naarden Braun K, Schieve L, Daniels J, et al., (2008).** Relationships between multiple births and autism spectrum disorders, cerebral palsy, and intellectual disabilities : Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network-2002 surveillance year. *Autism Res* ;1(5) :266-274.
- 227. Varun Warriar, Simon Baron-Cohen et Bhisadev Chakrabarti, (2013)** . Genetic variation in GABRB3 is associated with Asperger syndrome and multiple endophenotypes relevant to autism. *Open Access* 48.
- 228. Vergani L, Cristina L, Paola R, et al., (2011).** Metals, metallothioneins and oxidative stress in blood of autistic children. *Res Autism Spectr Disord* ; 5(1) :286-293
- 229. Vincent Guinchat 1, Poul Thorsen, Claudine Laurent, Christine Cans, Nicolas Bodeau et David Cohen, (2012).** Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91, 287-300.
- 230. Visser JC, Rommelse N, Vink L, et al., (2013)** Narrowly versus broadly defined autism spectrum disorders : differences in pre- and perinatal risk factors. *J Autism Dev Disord* ;43(7) : 1505-1516.
- 231. Visser JC, Rommelse N, Vink L, et al., (2013).** Narrowly versus broadly defined autism spectrum disorders : differences in pre- and perinatal risk factors. *J Autism Dev Disord* ;43(7) : 1505-1516.

- 232. Voineagu, I., Wang, X., Johnston, P., Lowe, J.K., Tian, Y... et Geschwind, D.H. (2011).** Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature* 474, 380–384.
- 233. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz- Picciotto I, McConnell R, (2013).** Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* ; 70(1) :71-77.
- 234. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al, (1998)** Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children *lancet* ;351(9103) :637-641.
- 235. Whitehouse AJ, Mattes E, Maybery MT, Dissanayake C, Sawyer M, Jones RM, et al., (2012).** Perinatal testosterone exposure and autistic-like traits in the general population : a longitudinal pregnancy-cohort study. *J Neurodev Disord* ;4(1) :25.
- 236. 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.
- 237. Willsey, A.J., Sanders, S.J., Li, M., Dong, S et al. (2013).** Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell* 155, 997–1007.
- 238. Windham GC, Sumner A, Li SX, et al, (2013).** Use of birth certificates to examine maternal occupational exposures and autism spectrum disorders in offspring. *Autism Res* ;6(1) :57-63.
- 239. Woolfenden, S., Sarkozy, V., Ridley, G., Coory, M., & Williams, K. (2012).** A systematic review of two outcomes in autism spectrum disorder—epilepsy and mortality. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54, 306-312.
- 240. World Health Organization (2004).** ICD 10 International Statistical Classification of Diseases And Related Health Problems : Tenth Revision. World Health Organization.).
- 241. 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.
- 242. Ye Rim Kim, Da-Yea Song, Guiyoung Bong, JaeHyun Han et Hee Jeong Yoo, (2023).** Loss of Acquired Skills: Regression in Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Soa Chongsonyon Chongsin Uihak*, 34, 51-56.
- 243. Young HA, Geier DA, Geier MR, (2008).** Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders : an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci* ;271(1-2) :110-118.

- 244. Zhang Y, Xu Q, Liu J, Li S, Xu X, (2012).** Risk factors for autistic regression : results of an ambispective cohort study. *J Child Neurol* ;27(8) :975-981.
- 245. Zhang, W., et Fuller, G.N. (2004).** *Genomic and Molecular Neuro-oncology* (Jones et Bartlett Learning).
- 246. Ziani-Bey, M. (2016).** Autisme, c'est quoi ? Réflexion.
- 247. Zwaigenbaum, L., Bauman, M.L., Stone, W.L., Yirmiya, N., et al. (2015).** Early Identification of Autism Spectrum Disorder : Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics* 136 Suppl 1, S10-40.



Annexe



Annexe 1 : le questionnaire

FICHE DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Date (mois/jour/année):

Numéro d'identification de l'étude :

Nom de l'investigateur :

I. Données sociodémographiques			
Age			
Sexe			
Nombre de frères			
Rang dans la fratrie	Enfant unique	Au milieu	
	Aîné	Cadet	
Intervalle entre les grossesses			
Scolarisation * Si oui :	oui	non	
	niveau scolaire :		
Etat matrimonial des parents :	marié	divorcé	séparé
Mode de vie	Le patient vit chez les deux parents Le patient vit chez l'un des parents Mutualiste		
Le niveau socioculturel des parents	Sans niveau		Lycée
	Niveau d'étude supérieur au baccalauréat		
Age des parents (À la naissance de l'enfant malade)	mère	père	
Tabac (parents fumeurs)	oui	non	
Profession des Parents	mère	père	
Consanguinité	oui	non	
Origine géographique :	urbain	rural	
Localisation de l'enfant (ville, province/état, pays) :			
Niveau socio- économique	bas	moyen	élevé
Langue principale parlée à la maison			
Autres langues parlées à la maison			
II. Déroulement de la grossesse			
Grossesse suivie	oui	non	
Complications durant la grossesse *Si oui lesquelles ?	oui	non	
Consommation de médicaments pendant la grossesse : *si oui	oui	non	
	sur ordonnance		sans ordonnance
Type de médicaments			
Déroulement de l'accouchement			
Complications durant l'accouchement : *Si oui lesquelles ?	oui	non	

Lieu de l'accouchement :	domicile	hôpital
Voie d'accouchement :	césarienne indication:	VB
Complications pré- et périnatales : (souffrance néonatale) : Si oui lesquelles ?*	oui	non
Poids à la naissance :	normal	anormal
IV. Allaitement / vaccination		
Allaitement :	maternel: Durée :	artificiel
Vaccination :	oui	2- non
	a. DPT: b. OPV: c. HIB: d. MMR: e. Hepatitis: f. Varicella: g. Other:	
Réaction au vaccin		
V. Antécédents		

1. Personnels

A. Médicaux

Comorbidités : *Si oui lesquelles ?	oui	non
	<ul style="list-style-type: none"> -Asthme -Diabète -Convulsions, -Epilepsie chronique -X fragile -Méningite virale -Pathologies ORL -Pathologies ophtalmiques -Terrain allergique -Antécédents de crise convulsive : -Encéphalopathie métabolique - Post vaccinale du ROR -Traumatisme crânien - Malformation rénale -Torticolis congénital -Trigonocephalie post exposition au valporate durant la grossesse -Autres 	

B. Chirurgicaux

--

C. Psychiatriques

2. Familiaux

A. Fratrie

Existe déjà un ou des enfant (s) atteint dans la fratrie *si oui préciser : <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre • Le sexe • Type de maladie 	oui	non
	F	M
	- Autisme : oui non *Si oui préciser le type d'autisme: avec retard mental sans retard mental -Schizophrénie : -Trouble de personnalité : -Dépression post partum : -Trouble de l'humeur : -Dépression : -Trouble bipolaire : -Anomalie génétique : *Si oui laquelle : - Autres :	

B. Autres personnes de la famille :

Existe déjà autres personnes atteints dans la famille ? *si oui préciser : <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre • Le sexe • Lien familial • Type de maladie 	oui	non
	-	
	-	
	- Autisme familial : - Schizophrénie : - Trouble de personnalité : - Dépression post partum : - Trouble de l'humeur : - Dépression : - Trouble bipolaire : Anomalie génétique : *Si oui laquelle - Autres : *Si oui lesquels :	

VI. Caractéristiques de la maladie

Age du repérage du / des premier(s)	- Dès la naissance	- Entre 12 et 24 mois
-------------------------------------	--------------------	-----------------------

Annexe

symptôme(s) par les parents :	- Après une phase de développement normale mais avant 12 mois	- Entre 24 et 36 mois
-		-Après 36 mois
Type de ce/ces symptôme(s) :	-Troubles des interactions sociales réciproques : -Troubles de la communication : -Caractère restreint , répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités :	
Age de la première consultation spécialisée :		
Motif de consultation :		
Type de ce/ces symptôme(s) :	-Troubles des interactions sociales réciproques - Troubles de la communication - Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités	
Adressé par :	-Pédopsychiatre / Résident en pédopsychiatrie	
	-Psychiatre	Orthophoniste
	-Pédiatre/neuropédiste	Psychomotricien
	-Médecin généraliste	Parents
	-Autre	
Hospitalisation	oui	non
Motif d'hospitalisation :		
Symptôme(s) prédominant (s) :	-Troubles des interactions sociales réciproques : -Troubles de la communication -Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités	
Age au moment du diagnostic :		
Diagnostic posé par qui :	Pédopsychiatre ou résident en pédopsychiatrie	
	Psychiatre	Pédiatre
	Médecin généraliste	Autre
Méthode de diagnostic :	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	
Diagnostic :		
-Echelle M-CHAT :	2) 7) 9) 13) 14) 15)	
	*Total : /6 items.	
-Echelle ADOS :	<ul style="list-style-type: none"> *Communication (A=4 ; SA= 2) : * I.soc (A=7 ; SA= 4) : *Total communication + I.soc : (A=12 ; SA= 7) : *Jeu : *Comportements stéréotypés : 	

Annexe

-Echelle ADI-R :	-Score de la communication : * Verbale (S=8) : * Non V (S=7) : -Score des interactions sociales (S=10) : -Score du comportement et stéréotypies (S=3) : -Score du développement (S=1) :
-Sévérité de l'autisme selon la CARS :	
-ECAR : score =	
VII. Bilan	
• EGG :	
• PE Auditif :	
• Bilan biochimique :	
• Bilan radiologique (imagerie cérébrale) :	

Résumé

L'autisme est un trouble neuro-développementaux polygéniques qui se caractérisent par des intérêts restreints, des comportements stéréotypés et répétitifs, ainsi que par des altérations qualitatives dans les relations sociales et la communication, tant verbale que non verbale. Il est un handicap mal connu qui augmente constamment. Les études sur la fréquence de l'autisme en Algérie sont insuffisantes et ne permettent pas d'évaluer précisément le nombre d'autistes. Notre étude sur 58 patients dans la région de l'Est (45 garçons et 13 filles) vise à montrer l'impact de certains facteurs sur ce handicap.

Les résultats de notre enquête montrent que la majorité des patients ont une déficience intellectuelle, avec un sex-ratio de 3,83:1 avec une prédominance masculine. 39.70% des enfants sont entre 7 ans et 9 ans. De plus, l'âge avancé des parents (62 % des pères et 36 % des mères) constitue un véritable risque d'autisme. Dans notre population étudiée, il y a une corrélation significative entre l'autisme et diverses maladies, telles que l'X fragile, les allergies et la méningite virale. Ce handicap peut également entraîner certaines conséquences, telles que la renonciation à avoir d'autres enfants et parfois des séparations entre les couples, voire le divorce.

En conclusion, cette étude a permis de comprendre comment certains facteurs contribuent à la survenue de l'autisme. Cependant, les résultats 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-clés : Autisme, Troubles du Spectre Autistique, Sex-ratio, consanguinité, mutations récessives.

Summary

Autism is a polygenic neurodevelopmental disorder characterized by narrow interests, stereotypical and repetitive behaviours, as well as qualitative alterations in social relationships and communication, both verbal and non-verbal. This is a little-known handicap that keeps growing. Studies on the frequency of autism in Algeria are insufficient and do not allow to accurately assess the number of autistic people. Our study of 58 patients in the Eastern region (45 boys and 13 girls) aims to show the impact of certain factors on this disability.

The results of our survey show that the majority of patients have an intellectual disability, with a sex ratio of 3.83:1 with a male predominance. 39.70% of children are between 7 and 9 years. Furthermore, the advanced age of parents (62% of fathers and 36% of mothers) is a real risk of autism. In our study population, there is a significant correlation between autism and various diseases, such as fragile X, allergies and viral meningitis. This disability can also have certain consequences, such as the renunciation of having other children and sometimes separation between couples, or even divorce.

In conclusion, this study helped us understand how certain factors contribute to the onset of autism. However, the results cannot be generalized across the entire population, and additional studies on a larger sample including other parameters are required.

Keywords: Autism, Autism Spectrum Disorders, Sex ratio, inbreeding, recessive mutations.

ملخص

التوحد هو اضطراب نموي عصبي متعدد الجينات يتميز باهتمامات ضيقة، وسلوكيات نمطية متكررة، بالإضافة إلى تغييرات نوعية في العلاقات الاجتماعية والتواصل، اللفظي وغير اللفظي. هذا عائق غير معروف يستمر في النمو. الدراسات حول تواتر التوحد في الجزائر غير كافية ولا تسمح بتقييم عدد المصابين بالتوحد بدقة. تهدف دراستنا على 58 مريضًا في المنطقة الشرقية (45 فتى و 13 فتاة) إلى إظهار تأثير عوامل معينة على هذه الإعاقة. تظهر نتائج استطلاعنا أن غالبية المرضى يعانون من إعاقة ذهنية، حيث تبلغ نسبة الجنس 3.83:1 مع هيمنة الذكور. 39.70% من الأطفال تتراوح أعمارهم بين 7 و 9 سنوات. علاوة على ذلك، فإن تقدم سن الوالدين (62% من الآباء و 36% من الأمهات) يمثل خطرًا حقيقيًا للإصابة بالتوحد. في مجموعة دراستنا، هناك علاقة كبيرة بين التوحد والأمراض المختلفة، مثل Xالهش والحساسية والتهاب السحايا الفيروسي. يمكن أن يكون لهذه الإعاقة أيضًا عواقب معينة، مثل التخلي عن إنجاب أطفال آخرين وأحيانًا الانفصال بين الأزواج، أو حتى الطلاق. في الختام، ساعدتنا هذه الدراسة على فهم كيفية مساهمة عوامل معينة في ظهور التوحد. ومع ذلك، لا يمكن تعميم النتائج على جميع السكان، وهناك حاجة إلى دراسات إضافية على عينة أكبر بما في ذلك اعدادات أخرى.

الكلمات المفتاحية: التوحد، اضطرابات طيف التوحد، نسبة الجنس، زواج الأقارب، الطفرات المتنحية.

Année universitaire : 2022-2023

**Présenté par : KHEBBEB Menal
KIROUANE Rihab**

Contribution à l'étude de cas d'autisme à l'Est algérien.

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

L'autisme est un trouble neuro-développementaux polygéniques qui se caractérisent par des intérêts restreints, des comportements stéréotypés et répétitifs, ainsi que par des altérations qualitatives dans les relations sociales et la communication, tant verbale que non verbale. Il est un handicap mal connu qui augmente constamment. Les études sur la fréquence de l'autisme en Algérie sont insuffisantes et ne permettent pas d'évaluer précisément le nombre d'autistes. Notre étude sur 58 patients dans la région de l'Est (45 garçons et 13 filles) vise à montrer l'impact de certains facteurs sur ce handicap.

Les résultats de notre enquête montrent que la majorité des patients ont une déficience intellectuelle, avec un sex-ratio de 3,83:1 avec une prédominance masculine. 39.70% des enfants sont entre 7 ans et 9 ans. De plus, l'âge avancé des parents (62 % des pères et 36 % des mères) constitut un véritable risque d'autisme. Dans notre population étudiée, il y a une corrélation significative entre l'autisme et diverses maladies, telles que l'X fragile, les allergies et la méningite virale. Ce handicap peut également entraîner certaines conséquences, telles que la renonciation à avoir d'autres enfants et parfois des séparations entre les couples, voire le divorce.

En conclusion, cette étude a permis de comprendre comment certains facteurs contribuent à la survenue de l'autisme. Cependant, les résultats 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, Troubles du Spectre Autistique, Sex-ratio, consanguinité, mutations récessives.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire.

Président du jury : **BENHIZIA Hayet** (MCA - UFMC 1).

Encadrant : **GHAZOU LI RAZIKA** (MCA - UFMC 1).

Examineur: **ZIADA Hadia** (MCB - UFMC 1).

Année universitaire : 2022 -2023

