



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie animale : قسم

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

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Étude épidémiologique des troubles du spectre autistique

Présenté par : Hamioud Lina

Le : 13/06/2024

Benhamama Djamel Abderahim

Jury d'évaluation :

Présidente : BENHIZIA H. (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : SEMMAME O. (MCA- UConstantine 1 Frères Mentouri)

Examineur(s): GHARZOULI R. (MCA- UConstantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciements

En premier lieu, nous tenons à remercier Dieu pour nous avoir accordé la santé, la volonté et le courage de persévérer et de réussir nos études, conformément à nos souhaits.

*On tient à exprimer notre profonde gratitude à Madame **Semmame Ouarda** pour son encadrement précieux tout au long de notre mémoire. Votre expertise, votre patience, votre professionnalisme, votre ouverture d'esprit, vos conseils avisés ont été essentiels à notre réussite. Nous sommes infiniment heureux et honorés d'avoir accomplis notre mémoire sous sa direction. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer nos respects et nos reconnaissances.*

*On est reconnaissances pour : Madame **Benhizia H** d'avoir accepté de présider le jury, Madame **Gharzouli R** d'avoir accepté d'examiner ce travail, nos vifs remerciements sont adressés à tous nos enseignants plus précisément Madame **Chaoui N** et Monsieur **Rezgoun M** et Madame **Sedrati K**.*

Dédicace

*Tout d'abord, je remercie **Dieu** le tout puissant, de nous avoir donné la possibilité et la force de pouvoir réaliser ce travail.*

*Je dédie ce travail avec une immense gratitude À mes merveilleux parents, **Hamioud Kamel et Marouf Dalila**, qui ont consacré leur vie à mon épanouissement et à ma réussite, Mes mots ne peuvent exprimer pleinement la profondeur de ma reconnaissance pour les sacrifices que vous avez consentis, la confiance inébranlable que vous m'avez accordée et les innombrables leçons que vous m'avez transmises, qui sont la source de ma réussite. Merci, maman et papa, d'être l'incarnation même de l'amour, du sacrifice et du soutien indéfectible. Je vous suis à jamais reconnaissante pour le don incroyable de la vie que vous m'avez offert et pour l'amour inébranlable qui a nourri ma croissance. Je vous aime plus que les mots le peuvent l'exprimer.*

*A mes chers frère **Yanis et Soheib** et ma sœur **Rachel**, je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre présence inestimable dans ma vie. Votre amour et votre soutien sont des trésors précieux que je chéris infiniment.*

*A mes adorables amis **Darine, Lisa, Chayma, Dhykra, Nada, Nourhan, Ines, Mohammed** et bien évidemment mon binôme mais avant tout mon ami **Djamel**. Je suis infiniment reconnaissante de vous avoir dans ma vie, de partager avec vous des moments inoubliables qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Votre présence précieuse me procure un sentiment de sécurité et de bien-être inestimable. Merci d'être mes amis, merci d'être ma famille de cœur. Votre amitié est un cadeau précieux que je chéris infiniment.*

Lyna.

Dédicace

Tout d'abord, je remercie Dieu le Tout-Puissant de nous avoir donné la possibilité et la force de pouvoir réaliser ce travail.

Je dédie ce travail avec une immense gratitude et une profonde reconnaissance à mes parents extraordinaires, **Benhamama Mourad** et **Labed Chahra**. Votre soutien inébranlable, vos sacrifices constants et votre amour infini ont été les piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer tout au long de ce parcours académique. Votre croyance en mes capacités m'a donné la force de continuer, même lorsque le chemin semblait insurmontable. Sans vous, cette réalisation n'aurait pas été possible. Merci pour votre patience infinie, vos encouragements inlassables et pour avoir toujours cru en moi, même dans les moments les plus difficiles. Votre amour et votre dévouement m'ont permis de croire en moi-même et de viser les étoiles. Je vous dois tout.

À ma sœur **Chaima**, merci pour ton soutien inestimable et ton amour constant. Ta présence à mes côtés m'a toujours donné la force de persévérer. Ce travail est en partie le fruit de ton encouragement et de ta confiance en moi.

À mes amis **Chayma, Ines, Dhikra, Mohammed, Nada, Mortada, Aybak, Lokman, Foued, Iskander et Achraf**, votre amitié a été une source inestimable de soutien et de joie tout au long de ce parcours. Merci pour vos conseils, vos fous rires et votre présence constante. Vous avez rendu ce voyage académique bien plus enrichissant et mémorable.

À mon binôme et ma très chère amie **Lyna**, merci pour ton partenariat, ta diligence et ton soutien tout au long de ce parcours. Travailler avec toi a été une expérience merveilleuse, et je suis reconnaissant pour ta collaboration et ton amitié avant tout. Ensemble, nous avons surmonté de nombreux défis et réalisé de grandes choses.

Avec amour et gratitude éternelle,

Djamel

Liste des abréviations

ADI-R: *Autism Diagnostic Interview-Revised.*

ADOS: *Autism Diagnostic Observation Schedule.*

BCL2: *B-Cell Lymphoma 2.*

BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor.*

CACNA1G: *Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 G.*

CDH10: *Cadhérine 10.*

CDH8: *Cadhérine 8.*

CDH9: *Cadhérine 9.*

CNTNAP2: *Contactin Associated Protein 2.*

CNV: *Copy Number Variant.*

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health-5.*

DZ: *Dizygotique.*

EN2: *Engrailed Homeobox 2.*

FMR1: *Fragil X Mental Retardation.*

GABRA4: *Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Alpha 4 subunit.*

GABRB3: *Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptor Beta3 subunit.*

HOXA1: *Homeobox A1.*

HOXB1: *Homeobox B1.*

ICD-10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10.*

ICD-11: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-11.*

LPS: *Lipopolysaccharide.*

MAPK3: *Mitogen-Activated Protein Kinase 3.*

MECP2: *Methyl CpG binding protein 2.*

MET: *MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase.*

MZ: Monozygotique.

NLGN3: Neuroligine 3.

NRXN1: Neurexine 1.

OXTR: *Oxytocin Receptor.*

PRKCB1: *Protein Kinase C Beta 1.*

PTEN: *Phosphatase and Tensin Homolog.*

RELN: *Reelin.*

RORA: *Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor Alpha.*

SERT: *Serotonin Transporter.*

SHANK3: *SH3 and Multiple Ankyrin Repeat Domains 3.*

SNC: Système nerveux central.

SPP: Toutes les espèce

SRS: *Social Reactivity Scale.*

TDAH: Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité.

TSA: Troubles du spectre autistique.

TSC1: *Tuberous Sclerosis Complex 1.*

5-HT2A: *5-Hydroxytryptamine Receptor 2A.*

Liste des figures

Figure 1 : Utilisation préférentielle spécifique des personnes autistes (jaune) des différentes zones cérébrales par rapport à un groupe témoin (bleu)	13
Figure 2 : L'initiation d'une neuroinflammation au niveau cellulaire	14
Figure 3: Les pathologies associées.	15
Figure 4: Un enfant autiste qui a aligné ses jouets	17
Figure 5 : Un modèle étiologique des facteurs environnementaux et génétique qui interviennent dans l'apparition des TSA.	23
Figure 6: Autres gènes candidats qui contribuent au développement des TSA	30
Figure 7: 74 gènes de risque des TSA identifiés par transmission et association de novo.	31
Figure 8 : Répartition selon le sexe.	36
Figure 9 : Répartition selon les difficultés de communication sociale.....	37
Figure 10 : Répartition des patients selon les sensibilités sensorielles.	38
Figure 11 : Répartition des patients selon les différences intellectuelles et développementales.	39
Figure 12 : Répartition des patients selon la comorbidité.	40
Figure 18 : Répartition des patients selon les signes à la naissance.....	42
Figure 13 : Répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants.	43
Figure 14 : Répartition selon les antécédents familiaux et la consanguinité.....	44
Figure 15 : Répartition selon le déroulement de la grossesse.	46

Figure 16 : Répartition des mères d'enfant avec TSA selon les complications durant l'accouchement.....	47
Figure 17 : Répartition des mères d'enfant avec TSA selon la voie d'accouchement.....	48
Figure 19 : Répartition des patients selon le moyen de diagnostic.	49
Figure 20 : Répartition selon l'avis du médecin spécialiste.	51
Figure 21 : Répartition des patients selon la prise en charge.	52

Liste des tableaux

Tableau I : Bactérie bénéfique issues d'une analyse des selles	10
Tableau II : Bactérie commensales trouvées dans l'analyse des selles.....	11
Tableau III: Thérapies et composés pharmacologiques recommandés pour diminuer la sévérité des TSA.....	22
Tableau IV : Répartition des enfants TSA selon l'âge.....	35
Tableau V : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic.	48

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Partie théorique

Les troubles du spectre autistique

1- Définition des troubles du spectre autistique 3

2- Classification de la maladie 3

2-1-Autisme classique 3

2-1-1 Caractéristiques principales 3

2-2- Syndrome de Kenner 4

2-2-1 - Caractéristiques principales..... 4

2-3- Syndrome d'asperger 5

2-3-1 - Caractéristiques principales..... 5

2-4- Syndrome de Rett 5

2-4-1 - Caractéristiques principales..... 5

3- Épidémiologie 6

4- Facteurs de risques 7

4-1- Facteurs environnementaux 8

4-1-1 - Exposition aux métaux lourds 8

4-1-2 - Exposition au tabac 8

4-1-3 - Infections et les inflammations.....	8
5- Physiopathologie.....	9
5-1- Effet du microbiote intestinal	9
5-2 Connectivité et intégrité céphalique.....	12
6- Pathologies associées	15
7- Symptômes.....	16
7-1-1 - Violation des relations sociales	16
7-1-2 - Troubles de la parole et du langage.....	16
7-1-3-Répertoire d'actions et d'intérêts stéréotypés et répétitifs	16
8- Diagnostic infantile	17
9- Détection précoce.....	18
9-1- Signes d'alerte précoce	19
10- Évolution.....	19
11- Prise en charge	20
12- Traitement.....	20

Partie génétique

1- Mode de transmission et héritabilité	23
1-1 Jumeaux monozygotes et dizygotes	24
1-2 Descendants du 1 ^{er} degré	24
1-3 Comorbidité et expression multigénique	25
2- Biologie moléculaire des TSA	25
2-1 Implication des CNVs.....	25

2-2 Polymorphismes et mutations des gènes candidats	26
3- Facteurs épigénétiques des TSA	31

Partie pratique

Patients et méthodes

1- Cadre d'étude	33
2- Population d'étude	33
2.1 Critères d'inclusion	33
2.2 Critères d'exclusion.....	33
3- Méthodologie	33
3-1 Recueils des données	33
3-2- Analyse des données.....	34
3-3- Éthique.....	34

Résultats et discussion

1- Répartition des sujets selon l'âge.....	35
2- Répartition des sujets selon le sexe.....	35
3- Symptomatologies.....	36
3-1 Difficultés de communications sociales.....	36
3-2- Sensibilités sensorielles	37
3-3- Différences intellectuelles et développementales	38
3-4- Comorbidité	40
3-5- Signe des TSA à la naissance	42
4- Étude des facteurs de risque.....	43

4-1 L'âge des parents à la naissance de l'enfant	43
4-2- Antécédents familiaux et consanguinité	44
4-3- Déroulement de la grossesse.....	46
4-4- Déroulement de l'accouchement	46
4-4-1 - Complication durant l'accouchement.....	46
4-4-2 - Voies d'accouchement	47
5- Diagnostic	48
5-1- Age du diagnostic	48
5-2- Moyen du diagnostic.....	49
5-3- Professionnels de santé pour le diagnostic	50
6- Prise en charge	51
Conclusion.....	53
Références bibliographiques	54
Annexes	
Résumés	

Partie théorique

Introduction

Introduction

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont devenus un point focal de la recherche neurodéveloppementale en raison de sa prévalence croissante et l'impact profond qu'ils ont sur les individus et leurs familles. Ses troubles sont souvent identifiés dès la petite enfance et persistent tout au long de la vie, observée chez environ 1 % à 2 % des enfants. Ces troubles touchent plus de garçons que de filles, dont ils se caractérisent par une combinaison de difficultés sévères dans le domaine de l'interaction sociale avec des comportements rigides et stéréotypés. En général les troubles apparaissent avant l'âge de 3 ans, mais le diagnostic est identifié un peu plus tard (**Kissine *et al.*, 2016 ; Constatino, 2017 ; Brignell *et al.*, 2022**).

L'étiologie des TSA reste un sujet d'intense investigation englobant des facteurs génétiques, épigénétiques, neurologiques et environnementaux. Ces facteurs peuvent inclure des éléments tels que l'exposition à des substances toxiques, des infections maternelles pendant la grossesse, des complications périnatales, des facteurs nutritionnels et d'autres influences environnementales. Les avancements en recherche génétique ont démontré que la cause spécifique reste encore très mal connue, soulignant la nature multifactorielle du TSA. Cependant, certains cas ont été associés à la phénylcétonurie, la sclérose tubéreuse, le syndrome de la macrocéphalie ou le syndrome de l'X fragile (**Donovan et Basson, 2017 ; Haida, 2018**).

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement des troubles du spectre de l'autisme (TSA). Des études ont démontré que les TSA sont souvent présents dans les familles, ce qui suggère une forte composante génétique. Plusieurs gènes sont impliqués dans cette condition, tels que SHANK3, NRXN1, MECP2, CHD8, EN2, RELN, MAPK3, MET et CNTNAP2, chacun ayant un impact sur différents aspects des TSA. Ces facteurs génétiques peuvent influencer le développement cérébral et la connectivité neuronale, ce qui entraîne les comportements et les défis caractéristiques des TSA (**Jiang *et al.*, 2013 ; Yang et Sun, 2016**).

Le diagnostic des TSA actuelles repose largement sur des évaluations comportementales, ce qui entraîne souvent des variations considérables dans la portée et la gravité du diagnostic dû au caractère subjectif de ces évaluations. L'élaboration d'outils diagnostiques plus objectifs et standardisés s'avère indispensable pour un diagnostic précis du TSA dans des populations diverses (**Chandler *et al.*, 2007 ; Cappuccio *et al.*, 2016**).

Les TSA constituent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale en raison de sa prévalence croissante et de son impact sur les individus, les familles et les sociétés. En Algérie, où les ressources dans le domaine de la santé mentale peuvent être limitées, il est crucial de sensibiliser à l'autisme pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des personnes concernées, tout en luttant contre la stigmatisation et en promouvant leur inclusion sociale.

À cet effet nous avons assigné comme objectifs de :

- ✓ Déterminer la prévalence des facteurs de risque des TSA
- ✓ Entrevoir l'aspect clinique et thérapeutique des TSA.
- ✓ Examiner l'évolution et la prise en charge des patients avec TSA.

Les troubles du spectre autistique

1- Définition des troubles du spectre autistique

Les TSA sont des troubles neuro-développementaux qui touchent principalement la communication socioémotionnelle. Ils peuvent impliquer un dysfonctionnement de l'attention, de la mémoire, de la perception, du langage, de la résolution de problèmes ou de l'interaction sociale. Ils présentent des degrés de sévérité très variables : légers, facilement améliorés par des approches éducatives et comportementales ou plus sévères. Généralement les troubles apparaissent avant l'âge de trois ans, mais le diagnostic est un peu plus tard, ces troubles peuvent se manifester d'une personne à une autre par exemple, certaines personnes ne parlent pas, tandis que d'autres ont un langage parlé compétent. En raison de cela, il existe une grande variation dans les besoins de soutien des personnes à travers le spectre de l'autisme (**Mandy et Lai, 2016 ; Thaparet al., 2017**).

2- Classification de la maladie

2-1-Autisme classique

L'autisme classique est également connu sous le nom de trouble autistique ou d'autisme infantile, est un trouble du développement caractérisé par des altérations significatives de l'interaction sociale et de la communication, ainsi que par des schémas de comportement, d'intérêts ou d'activités restreints et répétitifs. Il était la dernière fois reconnu comme un diagnostic dans le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*) (annexe1) et l'ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10*) (annexe2), et a été remplacé par le trouble du spectre de l'autisme dans le DSM-5 en 2013 et l'ICD-11 en 2022 (**Vos et al., 2015**).

2-1-1 Caractéristiques principales

-Interaction sociale : Les personnes atteintes d'autisme classique ont souvent des difficultés avec les interactions sociales. Elles peuvent avoir du mal à comprendre et à répondre aux signaux sociaux, avoir des difficultés à former et à maintenir des relations, et préférer être seules (**Volkmar et al., 2014**).

-Défis de communication : Le développement du langage est souvent retardé ou altéré dans l'autisme classique. Certaines personnes peuvent ne pas développer de langage parlé du tout, tandis que d'autres peuvent avoir un vocabulaire limité ou des difficultés à utiliser le langage

de manière socialement appropriée. La communication non verbale, telle que les gestes et les expressions faciales, peut également poser problème (**Landa, 2007**).

-Comportements restreints et répétitifs : Les personnes atteintes d'autisme classique ont souvent des comportements répétitifs ou des intérêts étroits et obsessionnels. Elles peuvent insister sur le maintien de la même routine, devenir contrariées en cas de changements dans leur environnement ou leur emploi du temps. Elles peuvent également avoir des mouvements corporels répétitifs, tels que se balancer ou battre des mains (**Bodfish et al., 2000**).

-Sensibilités sensorielles : De nombreuses personnes atteintes d'autisme classique ont des sensibilités sensorielles. Elles peuvent être hypersensibles ou hyposensibles à des stimuli sensoriels tels que la lumière, le son, le toucher ou le goût, ce qui peut influencer leur comportement et leurs réactions à l'environnement (**Geschwind et al., 2009**).

-Déficience intellectuelle : Bien que cela ne soit pas toujours présent, la déficience intellectuelle est courante chez les personnes atteintes d'autisme classique. Certaines peuvent avoir un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne, tandis que d'autres peuvent avoir une intelligence moyenne ou supérieure à la moyenne (**Rapin et al., 1997**).

2-2- Syndrome de Kenner

Le syndrome de Kenner est une forme très sévère de l'autisme qui apparaît durant l'enfance, et qui se manifeste avant l'âge de 3 ans, touche la partie la plus basse du spectre. Ce syndrome est lié à la schizophrénie infantile qui est détectée par le pédopsychiatre (**Bensasson, 2022**).

2-2-1 - Caractéristiques principales

Un trouble inné de la communication c'est-à-dire analogue à un défaut visuel ou auditif qui se manifeste avec deux symptômes cardinaux l'*aloneness* (isolement) engendre souvent des difficultés de socialisation et la *sameness* (immuabilité), l'impossibilité à envisager sans angoisse le changement.

Kenner a certifié que les autistes ne sont pas des déficients intellectuels, et que seule l'absence de sensibilité de nos instruments de mesure est responsable de l'incapacité de rendre leur intelligence particulière (**Hochmann, 2017**).

2-3- Syndrome d'asperger

C'est un trouble neurobiochimique associé à un problème éventuellement au niveau de plusieurs gènes. Il faut savoir que la définition du syndrome d'Asperger n'est pas totalement consensuelle, il se différencie des autres syndromes par l'absence de retard de langage, de retard de développement cognitif et l'absence du critère d'altération de la communication les trois premières années selon les critères des classifications internationales ICD-10 (annexe 2) et DSM-5 (annexe 1) (Gillberg, 2002 ; Attwood, 2008 ; Sahnoun et Rosier, 2012). Le premier symptôme apparaît lors de la première année de vie, mais l'apparition de cela et le diagnostic définitif prend un délai de plusieurs années dû à une différence d'intensité des symptômes (Tonus, 2012). L'âge moyen du diagnostic des enfants avec le syndrome d'asperger soit compris entre 8 et 11 ans (Attwood, 2018).

2-3-1 - Caractéristiques principales

Ce syndrome ne présente pas des défauts de langage comme la plupart des autistes qui sont touchés par les autres syndromes, mais l'enfant qui a ce syndrome présente de nombreux atouts comme avoir une mémoire excellente égale ou supérieure à la normale, une pensée visuelle adéquate, des qualités très appréciables, un sens de l'humour développer (Dufrière *et al.*, 2009).

2-4- Syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est un désordre neurologique grave, causé par une mutation affectant le gène MECP2 situé sur le chromosome sexuel X. Ce syndrome n'est pas pour autant familial : la mutation n'est pas présente chez les parents, elle apparaît accidentellement dans l'un des gamètes au moment de la fécondation. Il est généralement diagnostiqué dans la petite enfance, entre l'âge de 6 mois et 3 ans (Temudo *et al.*, 2007 ; Ehrhart *et al.*, 2017).

2-4-1 - Caractéristiques principales

-Perte des compétences motrices : Les enfants atteints du syndrome de Rett perdent progressivement leurs compétences motrices, telles que la capacité à marcher, à ramper et à utiliser leurs mains de manière coordonnée. Ils peuvent également développer des mouvements involontaires, tels que des secousses ou des battements des mains.

-Régression du développement : Après une période de développement relativement normal, les enfants atteints du syndrome de Rett commencent à perdre leurs compétences linguistiques et sociales, ainsi que leur coordination motrice.

-Problèmes respiratoires : Les personnes atteintes de ce syndrome peuvent présenter des problèmes respiratoires, tels que l'apnée, la respiration rapide ou peu profonde, surtout lorsqu'elles sont éveillées.

-Scoliose : Une courbure de la colonne vertébrale (scoliose) est fréquente chez les personnes atteintes du syndrome de Rett.

-Propreté excessive des mains : les enfants atteints du syndrome de Rett peuvent avoir des mouvements de lavage des mains ou de torsion des mains qui leur sont propres.

-Les troubles du sommeil : les enfants atteints de ce syndrome peuvent avoir des insomnies, réveil nocturne, problème de réveil le matin et résistance au coucher (**Einspieler et al., 2005 ; Robert 2018 ; Rogé, 2022**).

3- Épidémiologie

Il est estimé qu'environ 1 enfant sur 100 dans le monde est atteint d'autisme. Cette estimation représente un chiffre moyen, et la prévalence rapportée varie considérablement selon les études. Cependant, certaines études bien contrôlées ont rapporté des chiffres nettement plus élevés. La prévalence de l'autisme dans de nombreux pays à revenu faible ou intermédiaire est inconnue (**Zeidan et al., 2022**).

Les TSA se produisent dans tous les groupes raciaux, ethniques et socio-économiques, mais leur diagnostic est loin d'être uniforme dans ces groupes. Les enfants caucasiens sont régulièrement identifiés comme ayant des TSA plus souvent que les enfants noirs ou hispaniques. Bien que les différences semblent diminuer, l'écart persistant peut-être dû à la stigmatisation, au manque d'accès aux services de santé et au fait que la langue maternelle du patient n'est pas l'anglais (**Baio, 2018**).

Les TSA sont plus fréquents chez les hommes, mais dans une méta-analyse, le ratio réel hommes-femmes est plus proche de 3:1 que du ratio précédemment rapporté de 4:1 (**Loomes et al., 2017**), bien que cette étude n'ait pas été réalisée selon les critères du DSM-5.

Cette étude a également suggéré que les filles qui remplissent les critères des TSA sont plus à risque de ne pas recevoir de diagnostic clinique. Le phénotype autistique féminin pourrait jouer

un rôle dans le fait que les filles soient mal diagnostiquées, diagnostiquées plus tardivement ou ignorées. Non seulement les filles sont moins susceptibles de présenter des symptômes évidents, mais elles sont aussi plus susceptibles de masquer leurs déficits sociaux à travers un processus appelé « camouflages », ce qui entrave davantage un diagnostic rapide (Volkmar *et al.*, 2014). De même, les préjugés de genre et les stéréotypes des TSA comme étant un trouble masculin pourraient également entraver les diagnostics chez les filles (Bargiela *et al.*, 2016).

4- Facteurs de risques

Les facteurs de risque du TSA qui sont cliniquement et statistiquement impliqués sont :

-Le faible poids de l'enfant à la naissance inférieure à 2500 grammes : est un indicateur important de la santé du nourrisson, car il existe une relation entre le faible poids et la morbidité infantile (Gardener *et al.*, 2011).

-Le diabète gestationnel : le diagnostic du diabète gestationnel ou de diabète de type 2 en cours de grossesse est un facteur de risque important dans la survenue des complications périnatales, des complications neurologiques du nouveau-né (Ornoy *et al.*, 2015 ; Senat et Deruelle, 2016).

-L'âge parental avancé : les facteurs épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN dans le sperme subissent des changements lors du vieillissement de l'homme, et ces modifications peuvent être transmises à l'enfant à naître (Wu *et al.*, 2017).

-Un antécédent familial de schizophrénie ou trouble schizophréniforme : Les sujets dont un parent du 1er degré est atteint de schizophrénie ou de troubles schizophréniformes présentent un risque de 10-12 % de manifester le trouble comparé à la prévalence de 1 % au sein de la population générale (NICE, 2011 ; Pantelis *et al.*, 2014).

-Les infections maternelles au cours de la grossesse : Une infection maternelle au cours de la grossesse serait associée à un risque de TSA chez l'enfant augmenté de 12 % (niveau de preuve 3), OR : 1,13 (1,03–1,23), indépendamment des facteurs de confusion (Jiang *et al.*, 2016).

-Un antécédent de TSA dans la famille : Le risque de récurrence chez les jeunes frères et sœurs d'un enfant ayant un TSA se situerait entre 7 % et 19 %, par rapport à 1,5 % dans la population générale (NICE, 2011 ; Zwaigenbaum *et al.*, 2019).

4-1- Facteurs environnementaux

4-1-1 - Exposition aux métaux lourds

Certains facteurs environnementaux ont été rapportés comme possible facteur de risque de TSA tels que le mercure, le cadmium, le nickel, le trichloréthylène, le plomb, l'aluminium (**Kinney et al., 2010**).

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

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

4-1-2 - Exposition au tabac

Certaines études ont montré qu'il y'a une légère association entre le tabagisme pendant la grossesse et l'apparition des troubles autistiques chez les descendants (**Larsson et al., 2009 ; Kalkbrenner et al., 2012**), alors que d'autres études ont montré qu'il n'y'a aucun rapport (**Rosen et al., 2015 ; Tang et al., 2015**).

4-1-3 - Infections et les inflammations

Selon Gardener et ses associées il existe une forte association entre les infections maternelles et la survenue de TSA et ils ont même diagnostiquer qu'il existe une relation entre la saison ou le mois de naissance et les TSA tel que Mars et août qui ont tous deux été suggérés comme des mois de naissance associés à un risque élevé de TSA (**Gardener et al., 2011**), telle que la grippe et l'inflammation.

Des associations entre différents facteurs environnementaux contribuant à une carence en Vitamine D et le risque d'autisme ont également été proposées (**Grant et Soles, 2009**).

5- Physiopathologie

Des preuves suggèrent l'implication d'anomalies de l'axe gastro-céphalique dans les TSA (**Israelyan et Margolis, 2018**). Selon une revue de 2015, l'inflammation immunitaire et gastro-intestinale, les problèmes du système nerveux autonome, les altérations de la flore intestinale

et les métabolites alimentaires pourraient conduire à une neuroinflammation et à un dysfonctionnement cérébral (**Wasilewska et Klukowski, 2015**). Une autre revue de 2016 avance que des anomalies du système nerveux entérique pourraient contribuer aux troubles neurologiques comme l'autisme. Les connexions neuronales et le système immunitaire pourraient être des voies permettant aux maladies intestinales de se propager au cerveau (**Rao et Gershon, 2016**).

Plusieurs indices suggèrent que la dysfonction synaptique est impliquée dans l'autisme. Certaines mutations rares pourraient provoquer l'autisme en perturbant des voies synaptiques, notamment celles liées à l'adhésion cellulaire (**Betancur et al., 2009**).

Tous les tératogènes connus associés au risque d'autisme semblent agir durant les huit premières semaines après la conception, et même si cela n'exclut pas la possibilité que l'autisme puisse être déclenché ou affecté ultérieurement, il existe de fortes preuves que l'autisme apparaît très tôt au cours du développement (**Arndt et al., 2005**).

5-1- Effet du microbiote intestinal

Les interactions du microbiote avec le cerveau sont susceptibles de commencer tôt chez le fœtus en développement. Les preuves actuelles affirment fortement qu'il y a transport de bactéries et de leurs métabolites entre la mère et le fœtus à travers le liquide amniotique. Après l'accouchement, le nouveau-né est exposé aux microbes environnementaux et la colonisation réelle du système digestif commence (**Toh et al., 2015**). Une corrélation majeure entre le microbiote intestinal et le développement du TSA a été démontrée par plusieurs études.

Bactéries bénéfiques : quatre types de bactéries bénéfiques ont été étudiés, notamment les *bifidobactéries*, les souches de *Lactobacillus spp.* (Toutes les souches, car toutes sont bénéfiques), *E. Coli* et *Enterococcus*. Les enfants autistes présentaient des niveaux beaucoup plus faibles de *Bifidobacterium*, des niveaux légèrement plus faibles d'*Enterococcus* et des niveaux beaucoup plus élevés de *Lactobacillus* (Tableau I). D'autres rapports suggèrent que les patients autistes présentaient une abondance élevée de *Proteobacteria*, *Bacteroides*, *Desulfovibrio* et *Clostridium*, tandis que les niveaux de *Blautia*, *Dialister*, *Prevotella*, *Veillonella* et *Turicibacter* étaient constamment plus faibles chez eux par rapport aux témoins en bonne santé (**Liu et al., 2019**).

Tableau I : Bactérie bénéfique issue d'une analyse des selles (Adams *et al.*, 2011).

	Autism/Asperger	Control	P-value	%Difference
<i>Bifidobacterium</i>	1.6 ± 1.9	2.8 ± 1.8	0.002	-44%
<i>E.coli</i>	2.8 ± 1.7	2.4 ± 1.6	n.s	
Lactobacillus	2.6 ± 1.4	1.3 ± 1.4	0.00002	+100%
Enterococcus	0.81 ± 1.4	0.97 ± 1.2	0.05 W	-16%

Bactéries commensales : certaines bactéries ne sont pas considérées comme particulièrement bénéfiques ou nuisibles, et nous les appelons bactéries commensales. Les résultats les concernant sont répertoriés dans le Tableau. Étant donné que ces bactéries n'étaient observées que rarement, le tableau indique (Tableau II) combien d'individus présentaient des niveaux mesurables de ces bactéries, ainsi que le niveau moyen. Les seules différences potentiellement significatives étaient que le groupe autiste était plus susceptible d'avoir *Bacillus spp* (21 % contre 2,6 %, p 0,05) et moins susceptible d'avoir *Klebsiella oxytoca* (1,7 % contre 12,8 %, p = 0,04) (Adams *et al.*, 2011).

Tableau II : Bactérie commensale trouvée dans l'analyse des selles (Adams *et al.*, 2011).

	Autism/Asperger	Control	P-value	%Difference
<i>Bacillus spp</i>	21% (0.280 ± 64)	2.6% (0.05 ± 0.3)	0.05	+438%
<i>Klebsiella pneumonia</i>	12% (0.29 ± 0.94)	17.9% (0.23 ± 0.5)	n.s	
<i>Klebsiella oxytoca*</i>	1.7% (0.03 ± 0.26)	12.8% (0.31 ± 0.9)	0.04	-89%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10.3% (0.17 ± 0.6)	12.8 (0.21 ± 0.6)	n.s	
<i>Haemolytic E.coli</i>	17.2% (0.64 ± 1.4)	20.5% (0.67 ± 1.4)	n.s	
<i>Gamma strep</i>	29.3% (0.98 ± 1.6)	43.6% (0.79 ± 1.2)	n.s	
<i>Alpha Haemolytic Strep</i>	13.8% (0.40 ± 1.1)	46.2% (0.74 ± 1.0)	n.s	
<i>Staphylococcus aureus</i>	13.8% (0.24 ± 0.7)	20.5% (0.28 ± 0.6)	n.s	
<i>Enterobacter cloacae</i>	8.6 (0.09 ± 0.3)	12.8% (0.33 ± 1.0)	0.07	-33%

Il a été démontré qu'une grande quantité d'espèces du genre *Clostridium* (10 fois plus) caractérisait la composition qualitative des échantillons de selles d'enfants autistes (**Finegold *et al.*, 2002**). Ensuite, la composition du microbiote a été caractérisée, montrant un déséquilibre des phylums *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, avec une présence accrue de *Bacteroidetes* et d'autres commensaux intestinaux tels que *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Sutterella*, *Prevotella*, les genres *Ruminococcus* et la famille *Alcaligenaceae* (**Finegold *et al.*, 2010**).

La dysbiose et l'altération consécutive de la perméabilité intestinale entraînent respectivement la production et la propagation dans le sang d'une endotoxine pro-inflammatoire puissante, à savoir le lipopolysaccharide (LPS). Cette petite molécule a une influence importante dans la modulation du système nerveux central (SNC), augmentant l'activité des zones chargées du contrôle de l'émotivité telles que l'amygdale (**Haba et al., 2012**). Elle entraîne également la production de cytokines inflammatoires qui altèrent l'activité cérébrale physiologique, modulant la synthèse des neuropeptides (**kastin et al., 2010**).

Il a également été étudié les conséquences de l'altération de la barrière intestinale contribuant à l'autisme. Une étude menée par (**Emanuele et al., 2010**), a montré que les taux sériques de LPS étaient significativement plus élevés chez les patients autistes par rapport aux individus en bonne santé et corrélés de manière inverse et indépendante avec les scores de socialisation. Ces preuves soutiennent un rôle du microbiote et, généralement, d'une altération de la barrière intestinale dans son intégrité, dans la genèse de l'autisme (**Gondalia et al., 2012**).

On peut souligner l'importance des connexions bidirectionnelles entre l'intestin et le cerveau qui se produisent à la fois dans des états sains et malades, en mettant l'accent sur les cellules entérochromaffines. Les signaux générés par la stimulation de ces voies due aux stimuli intestinaux intraluminaux, se propageant dans le système nerveux, modulent fortement l'activité cérébrale, y compris la perception de la douleur, la modulation de la réponse immunitaire, le contrôle émotionnel et de nombreuses autres fonctions homéostatiques (**Rhee et al., 2009**).

5-2 Connectivité et intégrité céphalique

Les cerveaux des personnes autistes ont été observés comme ayant une connectivité anormale, et le degré de ces anomalies est directement corrélé à la sévérité de l'autisme (**O'Reilly et al., 2017**).

Les études neuroanatomiques soutiennent l'idée que l'autisme pourrait impliquer une combinaison d'agrandissement de certaines zones du cerveau et de réduction dans d'autres (**Koenig et al., 2001**). Ces études suggèrent que l'autisme pourrait être causé par une croissance neuronale anormale et un élagage pendant les premiers stades du développement cérébral prénatal et postnatal, laissant certaines zones du cerveau avec trop de neurones et d'autres zones avec trop peu de neurones (**Minshew et al., 1996**). Certaines recherches ont rapporté un agrandissement global du cerveau dans l'autisme, tandis que d'autres suggèrent des anomalies

dans plusieurs zones du cerveau, y compris le lobe frontal, le système des neurones miroirs, le système limbique, le lobe temporal et le corps calleux. (Lefebvre *et al.*, 2015).

D'autres études suggèrent une connectivité réduite entre différentes régions spécialisées du cerveau et une surconnectivité relative au sein de régions spécialisées du cerveau à l'âge adulte. La connectivité entre différentes régions du cerveau (connectivité « longue distance ») est importante pour l'intégration et le traitement global de l'information, ainsi que pour la comparaison entre les informations sensorielles entrantes et le modèle existant du monde dans le cerveau. Les connexions au sein de chaque région spécialisée (connexions « courte distance ») sont importantes pour le traitement des détails individuels et la modification du modèle existant du monde dans le cerveau pour refléter plus étroitement les informations sensorielles entrantes. Chez les nourrissons, les enfants à haut risque d'autisme qui ont ensuite été diagnostiqués avec l'autisme ont été observés comme ayant une connectivité longue distance anormalement élevée, qui a ensuite diminué au cours de l'enfance pour finalement aboutir à une sous-connectivité longue distance à l'âge adulte (O'Reilly *et al.*, 2017). De plus, un traitement préférentiel anormal de l'information par l'hémisphère gauche du cerveau par rapport à un traitement préférentiel de l'information par l'hémisphère droit chez les individus neurotypiques est plus élevé. L'hémisphère gauche est associé au traitement des informations liées aux détails, tandis que l'hémisphère droit est associé au traitement des informations de manière plus globale et intégrée, essentielle pour la reconnaissance de motifs. Par exemple, les informations visuelles telles que la reconnaissance faciale sont normalement traitées par l'hémisphère droit, qui a tendance à intégrer toutes les informations d'un signal sensoriel entrant, tandis qu'un cerveau avec TSA traite préférentiellement les informations visuelles dans l'hémisphère gauche (Figure1), où les informations ont tendance à être traitées pour les détails locaux du visage plutôt que pour la configuration générale du visage. Cette latéralisation gauche impacte négativement à la fois la Reconnaissance faciale et les compétences spatiales (Lefebvre *et al.*, 2015).

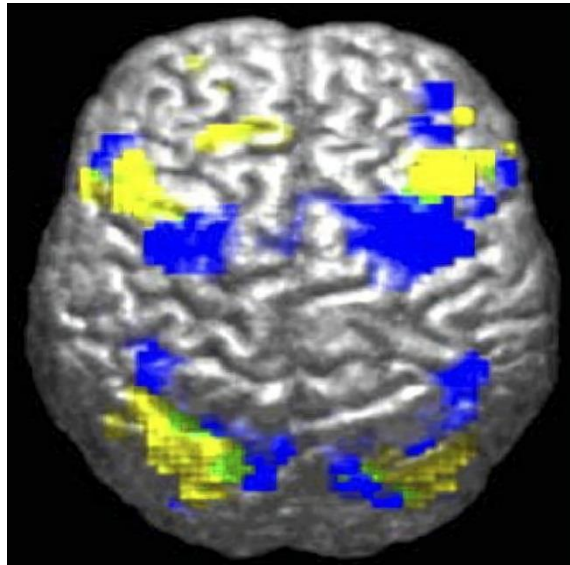


Figure 1 : Utilisation préférentielle spécifique des personnes autistes (jaune) des différentes zones cérébrales par rapport à un groupe témoin (bleu) (Powell, 2014).

Nous pouvons retracer les anomalies dans le cerveau aux niveaux cellulaire et moléculaire par des densités neuronales déséquilibrées dans différentes régions du cerveau ainsi qu'une augmentation anormale du nombre d'astrocytes et de microglies dans une région et un élagage synaptique dans une autre dans le cortex cérébral (Figure 2), ce qui cause une perte d'intégrité fonctionnelle et un soutien métabolique des neurones. De plus, les molécules d'adhésion cellulaire qui sont essentielles à la formation et au maintien des connexions entre les neurones, les neuroligines présentes sur les neurones postsynaptiques qui se lient aux molécules d'adhésion cellulaire présynaptiques, et les protéines qui ancrent les molécules d'adhésion cellulaire aux neurones sont toutes trouvées mutées dans les TSA (Chen *et al.*, 2015).

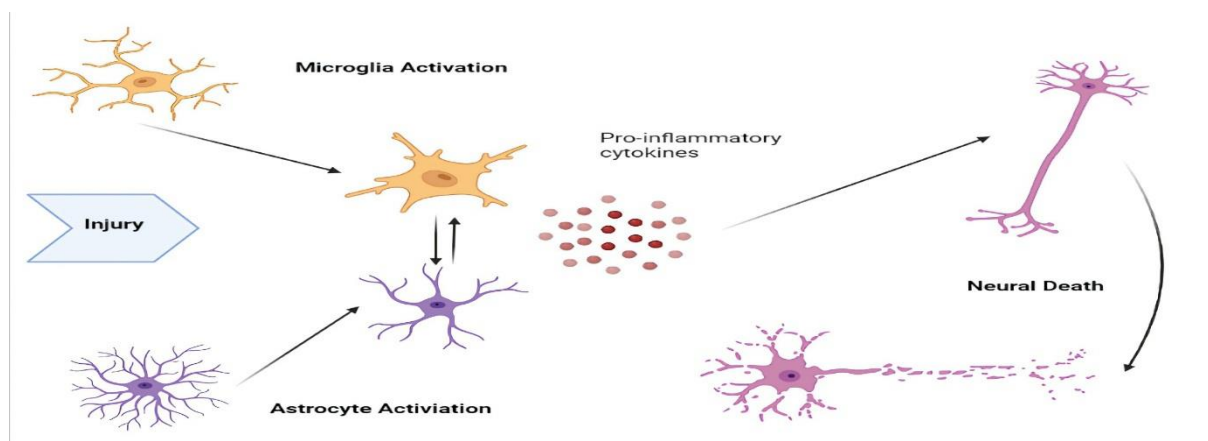


Figure 2 : L'initiation d'une neuroinflammation au niveau cellulaire (Tohidpour *et al.*, 2017).

La sécrétion de neurotransmetteurs est observée comme étant gravement altérée, telle que le déséquilibre dans la neurotransmission excitatrice et inhibitrice, impliquant particulièrement des neurotransmetteurs tels que le glutamate et l'acide gamma-aminobutyrique, et plus important encore la sérotonine qui est un neurotransmetteur majeur dans le système nerveux et contribue à la formation de nouveaux neurones (neurogenèse), à la formation de nouvelles connexions entre les neurones (synaptogenèse), au remodelage des synapses, et à la survie et à la migration des neurones, des processus nécessaires pour un cerveau en développement et certain également nécessaire pour l'apprentissage dans le cerveau adulte. 45 % des personnes atteintes de TSA ont été trouvées avec des taux de sérotonine sanguine augmentés ainsi que des anomalies dans leurs transporteurs de sérotonine (Zeidan *et al.*, 2022).

6- Pathologies associées

Les TSA sont généralement associés à d'autres pathologies appelées alors comorbidité (Figure3) (association de deux maladies psychiques ou physique) (Bauman, 2010), parmi ces pathologies :

-Pathologie somatique ou génétique (encéphalopathies, anomalies chromosomiques, anomalies génétiques X fragile, sclérose tubéreuse, dystrophie musculaire, neurofibromatose).

- Pathologies neurologiques et psychiatriques [épilepsie, retard global du développement, déficience sensorielle (auditives, visuelle, troubles de coordination motrice, troubles de la parole et du langage, tic, troubles de l'humeur, phobie...).
- Le syndrome de Heller qui est un trouble du développement rare caractérisé par un début tardif de retard dans le langage, la fonction sociale et les compétences motrices. Il présente des similitudes avec les troubles du spectre autistique (**Charan et Sri Hari, 2012**).
- Troubles fonctionnels (troubles du comportement alimentaire, incontinence urinaire ou énurésie, constipation, troubles du sommeil, troubles de la vision ou de l'audition).
- Troubles du métabolisme.
- Anomalie à l'examen (dysmorphie, macrocraïne).
- Problèmes pré- et périnataux.
- Troubles obsessionnels, troubles anxieux, troubles hyperactifs.
- Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TADH) (**NICE, 2011 ; Hjalmarsoon, 2020**).

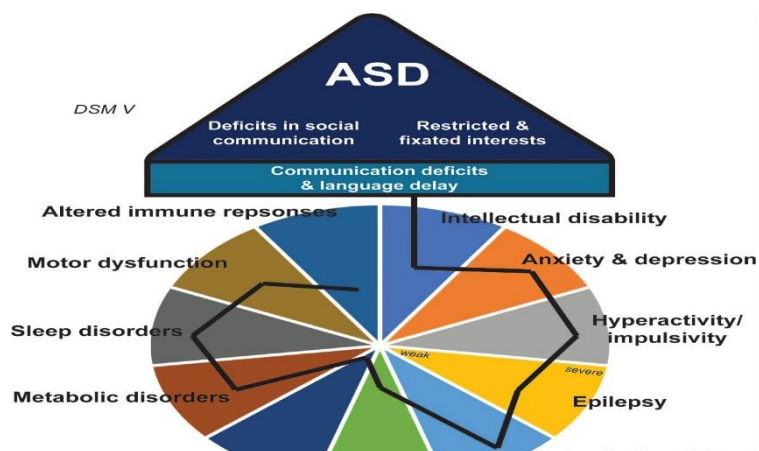


Figure 3 : Les pathologies associées (Sztainberg et Zoghbi, 2016).

7- Symptômes

Le syndrome du spectre de l'autisme se manifeste de plusieurs façons. Les trois principaux symptômes selon les classifications des maladies mentales ICD-10 et DSM-5 sont :

7-1-1 - Violation des relations sociales

- Incapacité à gérer leurs contacts sociaux par le comportement non verbal (sourire social, mimique, contact visuel)
- Incapacité à établir des relations avec les pairs (fort manque d'intérêt pour les pairs, absence d'amitié).
- Non-partage des sentiments avec les autres (ne mentionne pas ses sentiments aux autres).
- Manque d'attachement socioémotionnel aux autres (comportement inapproprié dans les situations sociales, manque de réponses émotionnelles, telles que le réconfort, semble utiliser les autres comme des objets) (**Fitzgerald et Corvin, 2001 ; Fairthorne et al., 2016**).

7-1-2 - Troubles de la parole et du langage

- Le langage est absent ou incompréhensible pour les autres.
- Absence de compensation du langage verbal par le mimétisme ou les gestes, absence d'imitation spontanée des actions des autres.
- Actions stéréotypées et répétitives, ainsi que l'écholalie, parlée à voix haute de ses pensées (**Fombonne, 2003 ; Fairthorne et al., 2016**).
- Parfois, l'enfant autiste se nomme lui-même à la troisième personne, par son propre nom, au lieu de la première personne avec « moi » ou « mon », ce qui représente une incapacité à se reconnaître.

7-1-3-Répertoire d'actions et d'intérêts stéréotypés et répétitifs

- Actions stéréotypées, inhabituelles ou spéciales restreintes (rituels, observation fixe d'objets en mouvement)
- Actions stéréotypées et répétitives (rotation des doigts devant les yeux, balancement sur une chaise, rebondissement)
- Préoccupation pour des parties d'objets ou des éléments non fonctionnels d'objets (comme des roues de chaise roulante, des yeux de poupée) ou intérêt inhabituel pour

des aspects des sens : fixation sur une certaine odeur, goût, toucher (**Fombonne, 2003 ; Fairthorne et al., 2016**).

- Le comportement de l'enfant autiste est d'une importance capitale, car il cherchera à réaliser des activités répétitives impliquant une routine, et présentera fréquemment un enregistrement limité des comportements. Un exemple est qu'ils pourraient aligner tous les jouets encore et encore (Figure4), mais sans jouer volontairement et librement où ils montrent leur créativité (**Croen et al., 2015**)



Figure 4 : Un enfant autiste qui a aligné ses jouets (Holmes et al., 2023).

- On peut remarquer que son comportement peut varier facilement ; il est également très sensible à certains bruits et aura des périodes d'hyperactivité. Il est essentiel que les parents sachent quelles routines l'enfant aime suivre et si les parents envisagent de les modifier ou de les changer, il est conseillé que le changement ne soit pas brutal, car cela peut provoquer une poussée de désespoir ou de colère (**De Rubeis et al., 2015**).

8- Diagnostic infantile

Pour diagnostiquer l'autisme à un jeune âge, il est nécessaire de suivre un processus en deux étapes. La première consiste en une évaluation du développement de l'enfant par un spécialiste en pédiatrie. Si cette évaluation révèle des inquiétudes concernant le développement de l'enfant, il doit alors subir un examen supplémentaire (**Fairthorne et al., 2016**).

La deuxième étape englobe une évaluation beaucoup plus approfondie, réalisée par des professionnels de la santé ayant de l'expérience dans diverses spécialités. Au cours de cette période, l'enfant peut être qualifié de (TSA) ou de tout autre trouble associé au développement. En termes généraux, il est possible d'offrir un diagnostic précis à un enfant atteint de trouble du spectre de l'autisme à l'âge de deux ans, bien qu'il ait également été proposé d'effectuer

certaines évaluations pour détecter ce trouble à 18 mois après la naissance (**Fitzgerald et Corvin, 2001**). Selon les classifications diagnostiques des troubles psychiatriques, les symptômes de l'autisme doivent apparaître avant l'âge de trois ans, mais le diagnostic précoce est difficile, car les symptômes au cours des deux premières années sont non spécifiques (**Fombonne, 2003b**).

Comme pour la plupart des diagnostics de troubles mentaux, un diagnostic multidimensionnel et multimodal est nécessaire. *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) et *Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) sont utilisées comme outils standard pour le diagnostic de l'autisme (**Fombonne, 2003a**). Des données supplémentaires sont recueillies par des enquêtes auprès des parents et des soignants, des examens neurologiques (par exemple, l'épilepsie peut être associée à l'autisme chez certains enfants autistes), ainsi que des tests d'intelligence, du développement des fonctions motrices, de la parole et de la communication, et des fonctions perceptuelles. Un diagnostic multidimensionnel est nécessaire d'une part pour identifier les ressources et les déficits, et donc pour une intervention plus réussie, d'autre part pour un diagnostic différentiel précis (**Ghaziuddin et al., 2002**).

9- Détection précoce

Il est reconnu que la détection précoce permet l'amélioration du diagnostic pour une proportion significative d'enfants avec un TSA, mais elle permet également de clarifier les doutes et angoisses des parents en facilitant une organisation adéquate pour une future inscription à l'école et un soutien de la communauté. Entre 6 et 12 mois, les problèmes d'interactions sociales commencent à se dévoiler (**Zwaigenbaum et al., 2005**). L'étude des signes précoce repose à la fois sur des approches rétrospective et prospective. L'approche rétrospective consiste à reconstituer l'histoire du développement du trouble, l'approche prospective concerne les recherches sur les fratries, et les autres enfants à risque de TSA, ainsi que les enquêtes de dépistage (**Fuentes, 2012 ; HAS, 2012**).

9-1- Signes d'alerte précoce

- Absence de babillage, de pointage ou d'autre geste social à 12 mois.
- Perte de langage ou de compétences sociales.

- Absence d'association de mots à 24 mois.
- Absence ou la pauvreté des comportements précurseurs du développement social.
- Ne pas répondre à son prénom.
- Pas de sourire social.
- Anomalie du regard.
- Une préférence à l'isolement (la solitude).
- Un défaut d'ajustement postural.
- Difficultés à accepter le contact physique.
- Des troubles alimentaires (**Fuentes, 2012 ; HAS, 2012**).

10- Évolution

L'évolution des TSA varie selon leur forme, la date d'apparition des symptômes et leur intensité, et la présence d'autres troubles (épilepsie, retard mental, etc.).

Lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte, une réduction des comportements stéréotypés est observée chez environ une personne atteinte d'autisme sur deux. Chez 20 % à 35 % des personnes, l'adolescence s'accompagne d'une aggravation des troubles. (**Yianni-Coudurier et al., 2016**).

Cliniciens, thérapeute et chercheur ont pu suivre des patients autistes depuis leur petite enfance jusqu'à l'âge adulte et continuer à les traiter encore aujourd'hui. Les uns sont devenus des personnes intelligentes, au langage différencié, capables de commenter de façon pertinente ce qui s'est passé et se passe dans leur vie, mais les événements psychiques de leur enfance les ont organisés sur un mode particulier. D'autres ont acquis le langage, mais leur évolution paraît avoir buté sur des difficultés majeures handicapant gravement leur vie sociale. Enfin, beaucoup de ces enfants n'ont pas acquis le langage, mais leur groupe n'est pas plus homogène que les précédents (**Diatkin, 2004**).

11- Prise en charge

La prise en charge des (TSA) inclut le traitement des affections physiques et psychiatriques associées, les interventions comportementales et développementales, ainsi que la prestation de services sociaux pour améliorer la qualité de vie des enfants touchés et de leur famille (**Ip et al., 2019**). Il est parfois nécessaire d'envisager d'autres mesures en attendant l'accès à des

services, mais cette décision doit être évaluée attentivement au cas par cas. Puisque les enfants avec TSA peuvent présenter plus d'effets secondaires que ceux qui n'ont pas de TSA, il est important de commencer avec des interventions douces et de les ajuster lentement. Une surveillance rigoureuse des effets indésirables et des interactions est essentielle (**Howes *et al.*, 2018 ; Lamy et Erickson, 2018**).

12- Traitement

Il n'y a actuellement aucun traitement curatif qui lutte contre l'autisme, mais il est possible de réduire certains symptômes en modifiant le comportement ou en traitant des syndromes apparentés plutôt que les symptômes de l'autisme eux-mêmes (**Kumar *et al.*, 2012**).

Parmi les composés pharmacologiques qui ont montré une efficacité relative :

-**La mélatonine** : une neurohormone entraînée dans le contrôle des rythmes circadiens et le cycle du sommeil elle a pour but de réguler les troubles du sommeil qui sont souvent observés chez les personnes atteintes de TSA (**Goldman *et al.*, 2014**).

-**Des neuroleptiques** : pour traiter les troubles psychiatriques tels que l'anxiété, l'hyperactivité, l'agressivité, voire les comportements répétitifs associés aux TSA (**Hirsch et Pringsheim, 2016**).

Tableau III: Thérapies et composés pharmacologiques recommandés pour diminuer la sévérité des TSA (Fuentes-Biggi *et al.*, 2006).

Efficacité	Intervention	Recommandations
Absence d'évidence rapportée	Thérapie Doman-Delacto. Lentilles irien. Communication facilitée. Psychothérapie psychodynamique. Secretin. Thérapie antimycotique. Chelateur. Immunothérapie. Thérapie craniosacrale. Thérapie assisté par animal.	Non recommandé
Evidence faible	Intégration auditif. Intégration sensorielle. Psychothérapie d'expression. Vitamines et compléments diététique. Gluten et\ou régime sans caséine.	Recommandé seulement dans le cadre d'études contrôlées de recherche
	Programmes d'entraînement social. Système de communication alternative. Thérapie cognitive comportementale. IRISS chez l'adulte avec ASD (en cas de troubles obsessionnel compulsif associé). Stimulants pour les personnes avec TSA et comorbidité TDAH.	Recommandé
Evidence forte	Interventions comportementales. Risperidone (en cas de comobidité avec irritabilité sévère ou comportement dérivant.)	Recommandé

Partie génétique

1- Mode de transmission et hérabilité

L'autisme est connu pour avoir une forte composante génétique, avec des études démontrant de manière constante une prévalence plus élevée parmi les frères et sœurs et dans les familles ayant des antécédents d'autisme. Trois domaines principaux de preuves soutiennent une étiologie génétique dans les TSA : les études sur les jumeaux, comparant les jumeaux monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ), les études familiales comparant le taux d'autisme chez les parents au premier degré des probands affectés par rapport à la population, et les études sur les syndromes génétiques rares avec un diagnostic d'autisme comorbide. Grâce à ces études, il a été estimé que l'hérabilité de l'autisme est d'environ 80 à 90 % (Sandin *et al.*, 2017), ce qui indique que les facteurs génétiques jouent un rôle substantiel dans son étiologie. Les estimations d'hérabilité n'impliquent pas que l'autisme est uniquement déterminé par la génétique, car les facteurs environnementaux contribuent également au développement du trouble (Figure5) (Buxbaum et Hof, 2012).

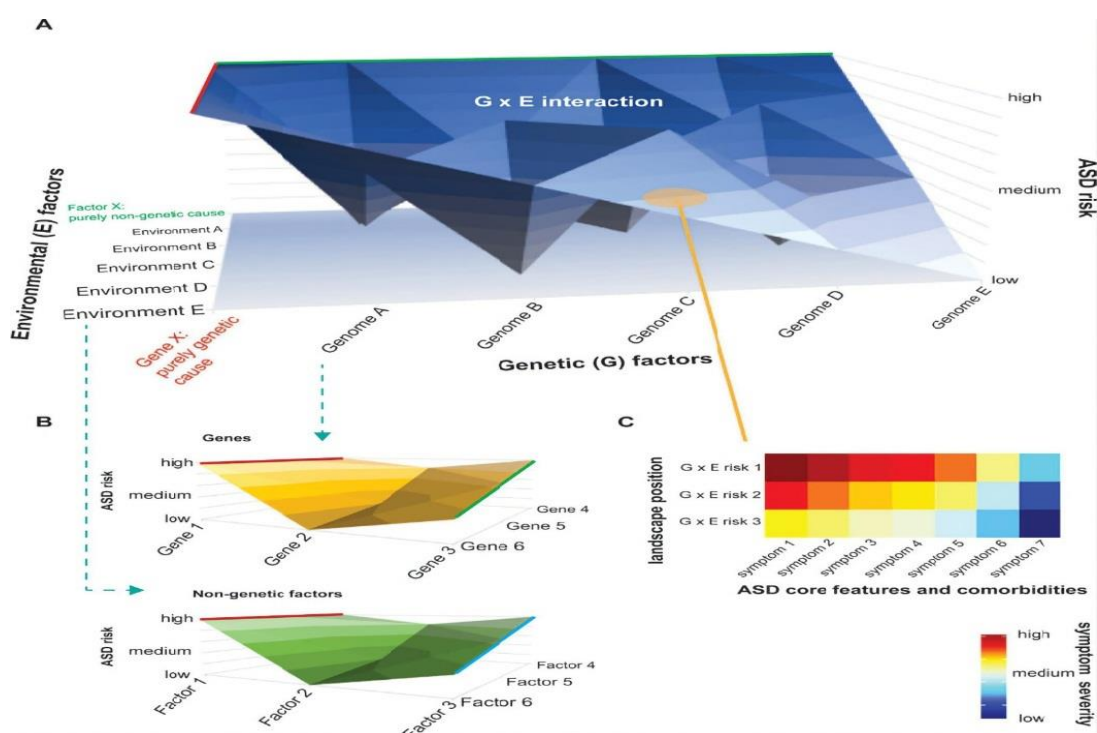


Figure 5 : Un modèle étiologique des facteurs environnementaux et génétiques qui interviennent dans l'apparition des TSA (Leitner, 2014).

1-1 Jumeaux monozygotes et dizygotes

Les jumeaux MZ partagent 100 % de leur matériel génétique et les jumeaux DZ en partagent 50 % (similaire aux frères et sœurs non jumeaux) et les deux partagent l'environnement in utero avec leur jumeau. Une co-occurrence de maladies plus élevée chez les jumeaux MZ que chez les jumeaux DZ soutient une étiologie génétique. C'est ce qui est observé dans chaque étude sur les jumeaux dans les TSA, globalement conforme aux estimations d'héritabilité d'environ 70 à 80 %. Une exception est l'étude de **Hallmayer *et al.*, (2011)** avec un grand échantillon de jumeaux, qui malgré une concordance d'environ 0,6 pour les jumeaux MZ et de 0,25 pour les jumeaux DZ. Ils sont arrivés à la conclusion que l'environnement partagé joue un rôle plus important que les facteurs génétiques. Étant donné que la concordance pour l'autisme chez les jumeaux DZ (qui peuvent être considérés comme des frères et sœurs partageant le même environnement in utero) n'est pas nettement différente des taux de récurrence chez les frères et sœurs nourrissons non jumeaux. Il n'est pas clair comment l'environnement partagé jouerait un rôle plus important que la génétique (**Brian *et al.*, 2008 ; Rosenberg *et al.*, 2009**).

1-2 Descendants du 1^{er} degré

Les études dans les familles montrent que les apparentés du premier degré des cas autistes ont un risque nettement accru d'autisme par rapport à la population, ce qui est conforme à un effet familial fort, ou génétique, observé chez les jumeaux (**Bolton *et al.*, 1994**). Cela n'est pas pour contester le rôle de l'environnement, mais pour reconnaître que les gènes jouent clairement un rôle important. Les apparentés du premier degré des sujets ayant le TSA présentent une augmentation des caractéristiques comportementales ou cognitives associées à l'autisme, telles que des dysfonctionnements sociaux ou linguistiques, mais au moindre degré par rapport à la prévalence dans la population (**Losh *et al.*, 2009**). Cela a été appelé « le phénotype élargi » et inclut des comportements restrictifs et répétitifs, des déficits au-dessous du seuil normal en cognition sociale, ainsi que des dysfonctionnements linguistiques (**Warren *et al.*, 2011**). Par exemple, un retard de langage est observé chez une proportion significative de frères et sœurs non autistes des sujets autistes (**Ben-Yizhak *et al.*, 2011**). De même, un déficit social de type autistique est clairement héritable et augmente chez les parents non affectés et les enfants des sujets autistes (**Constantino, 2006 ; Constantino et Todd, 2005**).

1-3 Comorbidité et expression multigénique

Il est également connu depuis plusieurs décennies que des conditions médicales ou génétiques rares sont associées à l'autisme. Des dizaines de syndromes génétiques, dont le syndrome de Joubert, le syndrome de la microcéphalie (gène PTEN), la sclérose tubéreuse (gène TSC1) et le syndrome de l'X fragile (gène FMR1), sont connus pour provoquer l'autisme, bien que, une pénétrance de moins de 50 % (**Gillberg et Coleman, 2000**). Bien que cela fournisse des preuves solides en faveur d'une cause génétique des TSA, ces formes syndromiques étaient considérées comme des cas exceptionnels, et non pertinents pour les formes courantes d'autisme idiopathique, car chacune était rare, aucune ne représente plus de 1 % des cas de TSA, et la plupart sont beaucoup moins courantes. Au lieu de cela, similaire à d'autres maladies courantes avec des contributions génétiques, on pensait que l'autisme correspondait à un modèle dans lequel chacun de multiples variants communs ayant des petits effets à modérée, interagissent les uns avec les autres et peut-être dans certains cas avec des facteurs environnementaux, pour conduire à l'autisme - expression multigénique et multifactorielle. Sous ce mode d'expression, des variants communs spécifiques dans les gènes augmentent la susceptibilité aux TSA, mais chacun n'est pas suffisant à lui seul pour être causal. Ces mêmes variants contribuent à la variation normale de la cognition et du comportement chez les individus non affectés, mais lorsqu'ils sont malheureusement combinés comme ils le sont chez le cas autiste, ils provoquent les TSA. Ce modèle expliquerait la présence des traits au-dessous du seuil normal chez les apparentés du premier degré non autiste, comme ils seraient censés de porter certaines de ces variantes génétiques qui peuvent causer l'autisme (**Abrahams et Geschwind, 2008**).

2- Biologie moléculaire des TSA

2-1 Implication des CNVs

Les CNVs (*Copy Number Variant*) sont une variation structurelle chromosomique submicroscopique connue pour représenter jusqu'à 10 % des cas d'autisme idiopathique (**Deiva, 2015**). Étant donné que bon nombre de ces CNVs ont de grands effets et sont donc considérés comme suffisants pour causer les TSA, ils sont prédits pour réduire significativement le fitness reproductif. En accord avec cela, ces CNV causales ne sont souvent pas transmises par les parents, mais surviennent plutôt de novo dans la lignée germinale (**Zeribi, 2018**). Cependant, dans certains cas, comme les CNVs à 16p11 et 15q11-13, les CNVs sont

transmises par un parent non affecté pour causer le trouble chez un descendant. Le mécanisme génétique ou épigénétique de la pénétrance réduite pour les TSA chez le parent porteur de la mutation n'est pas connu. Cependant, il est également très probable que les porteurs parents de telles CNV présentent des phénotypes neuropsychiatriques ou cognitifs plus subtils qui n'ont pas encore été systématiquement identifiés (**Jordan, 2013**).

Premièrement, les CNVs de novo sont observées chez 5 à 10 % des patients atteints de TSA, mais elles sont également observées chez 1 à 2 % des témoins non affectés. Ainsi, toutes ces CNVs ne sont pas nécessairement causales ou entièrement pénétrantes (**Bucan et al., 2009**) de ce point de vue, certaines CNVs peuvent agir comme des facteurs de risque génétique complexes, avec des tailles d'effet intermédiaires, une pénétrance et une expressivité variables. C'est certainement le cas avec les duplications du 16p11, qui sont observées dans l'autisme, la schizophrénie et diverse forme de retard de développement (**Fernandez et al., 2010**), ainsi que les CNVs de Neurexin 1, qui sont observées chez environ 50 % des porteurs non affectés, et observées dans plusieurs troubles du neurodéveloppement. Cette pléiotropie et cette pénétrance et expressivité variable sont la règle, plutôt que l'exception. Deuxièmement, la fréquence des mutations de novo est significativement plus faible dans les cas multiplex (familiaux) d'autisme par rapport à ceux avec un seul cas affecté, les familles dites simplex (**Pinto et al., 2010**). Cette différence de fréquence des CNVs de novo rares dans les familles avec des structures différentes (simplexe vs multiplexe) suggère que la contribution de différents types de variation génétique entre l'autisme simplexe et multiplexe peut différer. Des données familiales récentes basées sur l'échelle de réactivité sociale (SRS), qui est une mesure quantitative des caractéristiques liées à l'autisme fortement pondérée sur les facteurs sociaux, suggèrent que c'est effectivement le cas (**Virkud et al., 2009**).

2-2 Polymorphismes et mutations des gènes candidats

Les syndromes génétiques connus, les mutations et les maladies métaboliques représentent jusqu'à 20 % des cas d'autisme. Un certain nombre d'allèles ont montré une forte liaison avec le phénotype autistique. Dans de nombreux cas, les résultats sont non concluants, certaines études ne montrant aucune liaison. Les allèles liés jusqu'à présent soutiennent fortement l'affirmation selon laquelle il existe un grand nombre de génotypes se manifestant sous forme de phénotype autistique. Au moins certains des allèles associés à l'autisme sont assez répandus

dans la population générale, ce qui indique qu'ils ne sont pas des mutations pathogènes rares. Cela présente également des défis pour identifier toutes les combinaisons rares d'allèles impliquées dans l'étiologie de l'autisme (**Benvento et al., 2009**).

– **EN2, 7q36.2** : Ce gène est associé au développement cérébral, des études indiquent que la contribution de la mutation de ce gène au développement du TSA est à 40 %, mais d'autres n'ont trouvé aucune relation entre le gène et la maladie (**Zhong et al., 2003**).

– **RELN, 7q21-q36** : Ce gène code pour la Reeline qui est une glycoprotéine impliquée dans la formation de la mémoire, la neurotransmission et la plasticité synaptique. Plusieurs recherches montrent une forte connexion entre le substrat du gène RELN muté et l'autisme (**Li et al., 2004**).

– **PRKCB1, 17p11.2** : Une liaison entre l'autisme et ce gène a été démontrée par une étude, mais les résultats doivent être répliqués (**Philippi et al., 2005**).

– **MET, 7q31** : Le gène MET (gène de la kinase tyrosine récepteur MET), lié au développement cérébral, à la régulation du système immunitaire et à la réparation du système gastro-intestinal, a été associé à l'autisme. Ce gène code pour une protéine qui transmet des signaux qui activent la machinerie interne d'une cellule. L'altération de la signalisation du récepteur interfère avec la migration des neurones et perturbe la croissance neuronale dans le cortex cérébral, réduisant de manière similaire le cervelet - des anomalies également observées dans l'autisme (**Campbell et al., 2006**).

– **SHANK3, 22q13** : Ou ProSAP2 est le gène essentiel de la régulation de la structure et organisation des récepteurs des neurotransmetteurs dans les épines dendritiques postsynaptiques et un cofacteur des neuroligines, ce qui montre son importance cruciale dans la communication neuronale. La mutation dans ce gène correspond directement au développement des troubles neurologiques en comptant l'autisme (**Durand et al., 2007**).

– **NLGN3, Xq13** : C'est le gène de la Neuroligine qui est une protéine de surface cellulaire (homologue de l'acétylcholinestérase et d'autres estérases) qui se lie aux membranes synaptiques. Ces protéines organisent les membranes postsynaptiques qui fonctionnent pour transmettre les messages des cellules nerveuses (excitatrices) et arrêter ces transmissions (inhibitrices), de cette manière, elles aident à assurer les transitions de signal entre les cellules nerveuses et régulent également la maturation des synapses et veillent à ce qu'il y ait suffisamment de protéine réceptrice sur la membrane synaptique.

Les souris présentant une mutation de la neuroligine-3 montrent de piètres compétences sociales, mais une intelligence accrue. Bien que non présentes chez tous les individus atteints d'autisme, ces mutations ont le potentiel d'illustrer certains des composants génétiques des troubles du spectre autistique (**Wermter et al., 2008**).

– **SERT, 17q11.2** : Ce locus était toujours associé avec les troubles du comportement et la dépression, mais les études ne sont pas encore définitives sur sa relation avec l'autisme (**Huang et Santangelo, 2008**).

– **GABRB3, GABRA4** : Ce sont les principaux gènes du neurotransmetteur inhibiteur GABA, les études familiales indiquent une forte corrélation entre les mutations dans ces gènes et le développement du TSA (**Delorey et al., 2008**).

– **CDH9, CDH10 5p14.1** : 6 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) dans une région intergénique associée au TSA. Ces gènes codent pour des molécules d'adhésion cellulaire entre les neurones (**Wang et al., 2009**).

– **MAPK3 16p11.2** : Ce gène code pour ERK1 qui est une protéine kinase de signalisation extracellulaire, une délétion de novo de 593 Kb intergénique a été observée chez les sujets autistes (**Samuels et al., 2009**).

– **MECP2, Xq28** : Le gène MECP2 (methyl-CpG-binding protein 2) est situé sur le chromosome X humain et code pour une protéine qui joue un rôle crucial dans le développement neuronal et la fonction synaptique. Cette protéine est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes en se liant à des régions riches en cytosine et guanine méthylées (CpG) dans l'ADN. Les mutations dans ce gène sont associées au syndrome de Rett, un trouble du spectre autistique atypique. Les personnes atteintes de ce syndrome connaissent un développement normal initial suivi d'un déclin rapide des compétences motrices et de la communication. Les mutations dans le gène MECP2 perturbent potentiellement le développement neuronal et la plasticité synaptique, contribuant ainsi aux troubles du spectre autistique.

Les études ont montré que MECP2 régule l'expression de nombreux gènes impliqués dans le développement neuronal et la plasticité synaptique, ce qui suggère que les mutations dans ce gène pourraient perturber ces processus et contribuer aux TSA de différentes manières (**Medina, 2009**).

– **CACNA1G, 17q21.33** : Plusieurs marqueurs ont été fortement associés avec les TSA, la région de ces marqueurs a une combinaison des allèles rares et communs qui contribuent au

TSA (**Strom et al., 2010**).

– **HOXA1, HOXB1** : Les gènes HOX sont des acteurs essentiels dans la morphogénèse du cerveau pendant le développement embryonnaire. Des *knockouts* transgéniques, appliqués sur des souris, mettent en évidence un développement retardé et une morphologie anormale du cerveau par rapport aux souris normales. Ces résultats sont directement comparables à celles des changements cérébraux observés chez les humains atteints du TSA (**Roullet et al., 2013**)

– **CNTNAP2 –, 7q35-q36** : Plusieurs études ont identifié une série de variantes fonctionnelles dans le gène CNTNAP2, un membre de la superfamille des neurexines, qui l’impliquent dans la contribution à l’autisme (**Wittkowski et al., 2014**).

– **CDH 8 16q21** : Une inversion spontanée de 1,52 Mb et une délétion dans ce gène ont été observées chez les enfants atteints d’autisme (**Brandler et al., 2016**).

– **NRXN1, 2q32** : Neurexine-1 est l’un des gènes qui pourraient être impliqués dans la communication entre les cellules nerveuses. Ce gène et d’autres gènes similaires sont très importants pour déterminer comment le cerveau est connecté de cellule à cellule, et dans la transmission chimique d’informations entre les cellules nerveuses. Ces gènes sont particulièrement actifs très tôt dans le développement cérébral, soit *in utero* soit dans les premiers mois ou les premières années de vie. Dans certaines familles, leur enfant autiste n’avait qu’une seule copie du gène de la neurexine-1 (**Brandler et al., 2016**).

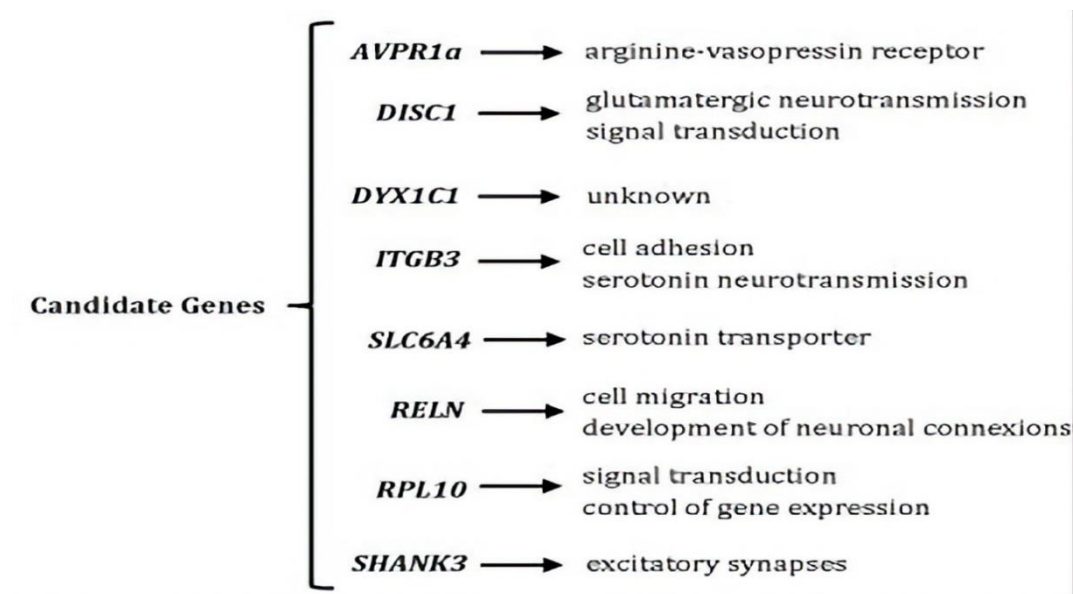


Figure 6 : Autres gènes candidats qui contribuent au développement des TSA (Freitag, 2007).

La conclusion générale la plus évidente de toutes les études génétiques publiées est l'extraordinaire hétérogénéité étiologique des TSA (Figure 7). Il n'y a aucun gène spécifique qui est responsable de la majorité des cas des TSA, néanmoins les formes génétiques les plus courantes ne représentent pas plus de 1 à 2 % des cas. De plus, ces gènes, y compris ceux mentionnés précédemment, représentent une diversité de mécanismes moléculaires spécifiques, allant de l'adhérence cellulaire, à la libération des vésicules synaptiques et à la neurotransmission, en passant par la structure synaptique, le traitement/épissage de l'ARN et la traduction des protéines neuroprotectrice dépendantes de l'activité (ADNP).

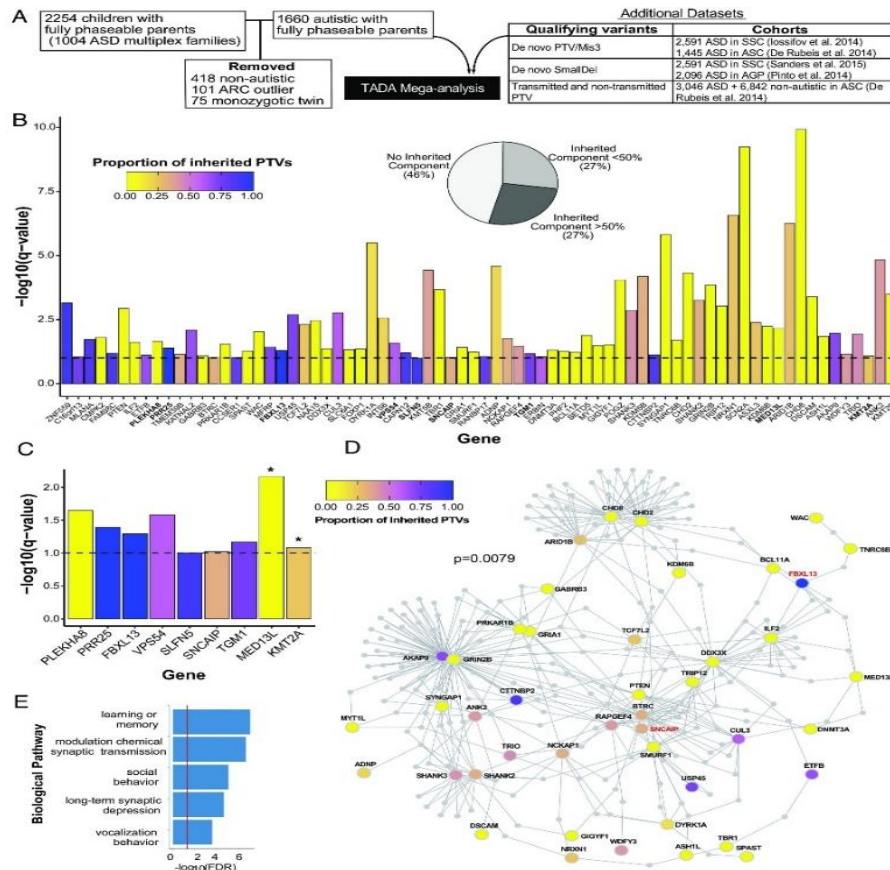


Figure 7 : 74 gènes de risque des TSA identifiés par transmission et association de novo (Ruzzo *et al.*, 2019).

3- Facteurs épigénétiques des TSA

L'épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes de manière réversible positivement ou négativement sans aucun changement dans la séquence de l'ADN. Il s'agit principalement de la méthylation de l'ADN et de la modification post-traductionnelle des histones (Hamza *et al.*, 2017).

L'épigénome est une interface entre le génome et l'environnement, il 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 de la gamétogenèse.

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'hypométhylation favorise la transcription (**Portela et Esteller, 2010**).

Les modifications épigénétiques des histones sont décrites comme transitoires et réversibles alors que les modifications épigénétiques de l'ADN sont décrites comme plus stables et potentiellement transmissibles d'une génération à une autre (**James et al., 2014**).

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 plusieurs études ont montré une hyperméthylation des gènes BCL2 et RORA et du gène OXTR codant pour le récepteur de l'ocytocine, une hormone bien connue au rôle important dans le comportement social, 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).

Ces modifications d'expression génétique pourraient rendre compte des malformations cérébelleuses rencontrées de manière plus fréquente chez les individus autistes (**James et al., 2013 ; Kundakovic et al., 2015**).

Partie pratique

Patients et méthodes

1- Cadre d'étude

L'étude que nous avons menée est une étude descriptive de type rétrospective portant sur 26 dossiers de cas présentant des troubles du spectre autistique. Les données ont été recueillies à partir du centre psychopédagogique DAKSI (CPP1), ainsi que de nos propres connaissances et collaborations avec des professionnels de la santé. Le pédopsychiatre Dr. Abla L. a également contribué à la collecte des données. La période de collecte s'est étendue sur deux mois, d'avril à mai 2024. Pendant cette période, nous avons soumis des questionnaires détaillés aux parents, aux éducateurs et aux thérapeutes des enfants. Ces questionnaires ont été conçus pour recueillir des informations sur les comportements, les compétences sociales, les routines quotidiennes et les réponses émotionnelles des enfants.

2- Population d'étude

L'étude que nous avons réalisée porte sur 26 sujets atteints de TSA de la région de Constantine.

Voici la répartition des sujets :

- 4 sujets provenant de nos connaissances personnelles.
- 11 sujets issus du centre psychopédagogique DAKSI 1 (CPP1).
- 10 sujets du cabinet médical privé sous la supervision du psychiatre Dr. Abla L.

2.1 Critères d'inclusion

L'étude inclut tous les patients atteints de TSA confirmée et diagnostiquée par des médecins spécialistes, tous âges confondus, visant les deux sexes.

2.2 Critères d'exclusion

Il a été exclu de l'étude tout sujet dont les parents ont refusé de remplir le questionnaire ainsi que ceux qui n'ont pas rendu les questionnaires.

3- Méthodologie

3-1 Recueils des données

Un questionnaire (annexe 3) a été élaboré pour la population d'étude afin de déterminer les facteurs ayant une influence sur l'évolution et l'apparition des TSA. Ce questionnaire couvre

une série de variables essentielles pour une analyse complète et approfondie. Voici une description détaillée des différents facteurs inclus :

- **Âge du patient** : L'âge des sujets est pris en compte pour identifier des corrélations potentielles entre l'âge et la manifestation des symptômes autistiques.
- **Sexe du patient** : Le sexe des sujets est inclus pour examiner d'éventuelles différences de prévalence ou de manifestation des TSA entre les sexes.
- **Âge des parents à la naissance de l'enfant** : L'âge des deux parents au moment de la naissance de l'enfant est noté, car des études suggèrent que l'âge parental peut être un facteur de risque pour les TSA.
- **Symptômes** : Une liste détaillée des symptômes observés chez chaque sujet est recueillie pour évaluer la variabilité et la sévérité des symptômes.
- **Antécédents familiaux** : Les antécédents familiaux de TSA ou d'autres troubles neurodéveloppementaux sont documentés pour identifier une possible prédisposition génétique.
- **Suivi clinique** : Le suivi clinique, y compris la fréquence et la nature des consultations médicales, est enregistré pour évaluer l'impact d'un suivi médical régulier sur l'évolution des TSA.
- **Diagnostic** : Les informations sur le diagnostic, telles que l'âge au diagnostic et les critères diagnostiques utilisés, sont collectées pour examiner la précision et la rapidité du diagnostic.
- **Prise en charge** : Les détails concernant les interventions thérapeutiques et éducatives, ainsi que leur durée et leur intensité, sont notés pour analyser leur efficacité.
- **Déroulement de la grossesse** : Les complications potentielles ou les particularités durant la grossesse sont documentées pour étudier leur influence possible sur le développement des TSA.
- **Déroulement de l'accouchement** : Les informations sur l'accouchement, y compris les complications et les interventions médicales nécessaires, sont également recueillies.

3-2- Analyse des données

Les données de notre étude ont été traitées avec Microsoft Excel 2013.

3-3- Éthique

Une fiche de consentement (annexe 4) signée par le tuteur légal du patient et par le médecin traitant spécialiste a été établie pour la population d'étude.

Résultats et discussion

1- Répartition des sujets selon l'âge

Notre population des patients s'étale sur une étendue de 11 ans avec un âge minimal de 7 ans et un âge maximal de 18 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de 11 ans. La répartition d'âge est présentée dans le tableau ci-dessous (tableau IV).

Tableau IV : Répartition des enfants selon l'âge.

Age	Nombre	pourcentage
[5-10 [7	27 %
[10-15 [15	58 %
[15-20]	4	15 %
Total	26	100 %

Dans notre étude, la tranche d'âge de 10 à 15 ans est la plus représentée (58 %). Cette constatation est en accord avec les données de l'étude menée par **Baio et al., 2008**. Sur la prévalence des troubles du spectre autistique aux États-Unis, ils ont également montré des diagnostics d'autisme plus fréquents chez les enfants d'âge scolaire.

2- Répartition des sujets selon le sexe

Les sujets atteints sont en nombre de 26 enfants, avec un pourcentage du sexe masculin de 69 % alors que les filles représentent 31 % (figure 8).

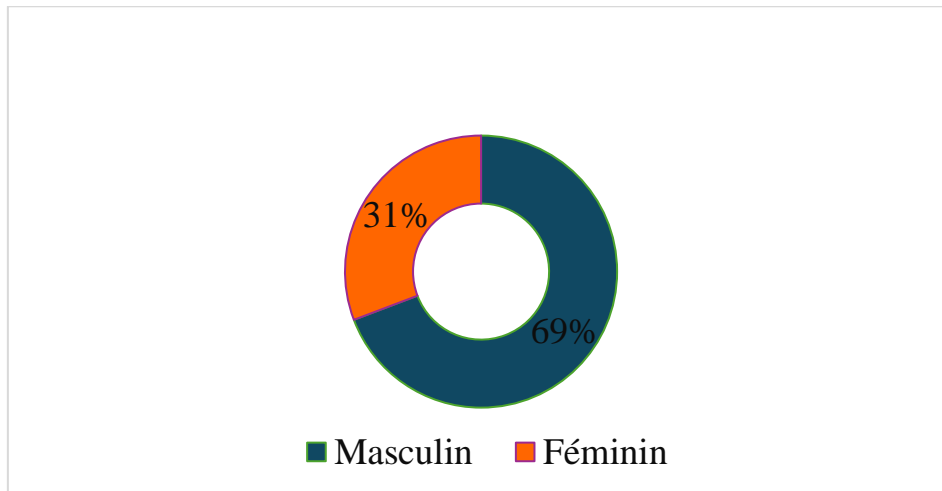


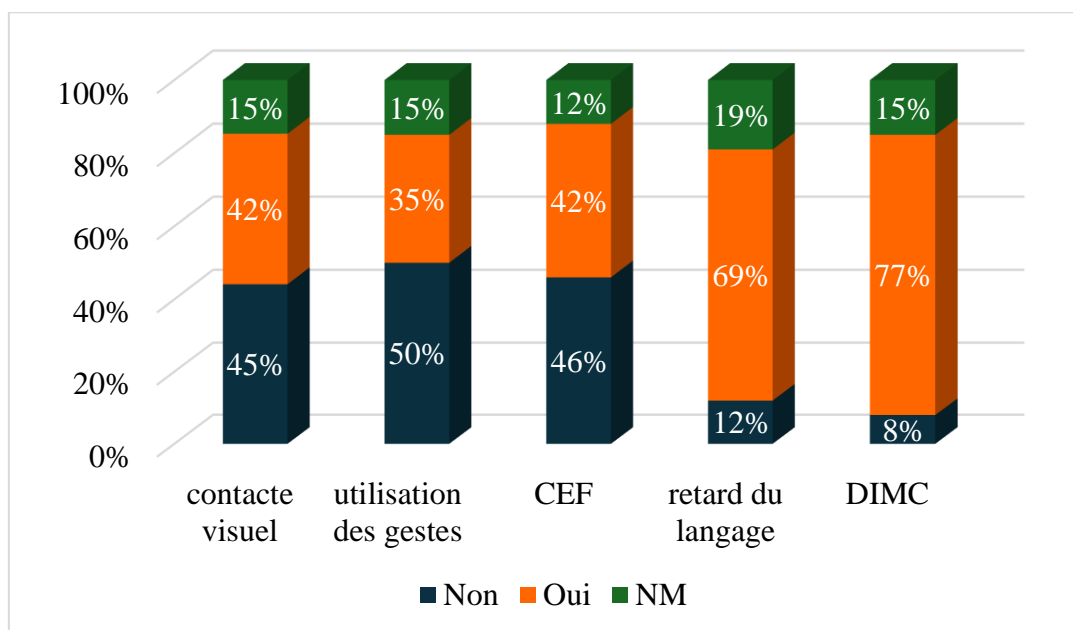
Figure 8 : Répartition selon le sexe.

Notre étude a mis en évidence une prédominance masculine, avec 69 % des patients étant des garçons. Cette tendance est cohérente avec les résultats de l'étude de **Lai et al., 2015**. Qui ont également observé une prévalence plus élevée de l'autisme chez les sujets de sexe masculin.

3- Symptomatologies

3-1 Difficultés de communications sociales

Selon notre étude on constate que 42 % des enfants autistes présentent une difficulté dans le contact visuel et 45 % ne le présentent pas et 15 % des parents de notre population n'ont pas mentionné cela. Concernant la difficulté avec l'utilisation des gestes, on a 35 % d'enfants ont cette difficulté et 50 % non et les autre 15 % n'ont rien mentionné. On a 42 % des enfants autistes qui ont une difficulté dans la compréhension des expressions faciales (CEF), 46 % ne le présentent pas et les 12 % n'ont rien mentionné. 69 % des enfants autistes de notre population ont un retard du langage, 12 % n'ont aucun retard et 19 % des parents des enfants n'ont rien mentionné. 77 % des enfants représentent une difficulté à initier et maintenir des conversations (DIMC), 8 % n'ont pas ce problème et 15 % non mentionnés (figure 9).



DIMC : Difficulté à initier et maintenir des conversations. CEF : Compréhension des expressions faciales.

Figure 9 : Répartition selon les difficultés de communication sociale.

Les traits comportementaux observés chez les patients de notre étude, tels que les difficultés en contact visuel, gestes, compréhension des expressions faciales, retard de langage, et difficultés à initier et maintenir des conversations, correspondent étroitement aux caractéristiques cliniques classiques de l'autisme telles que décrites dans l'étude de **Lee et al., (2007)** sur les comportements répétitifs dans l'autisme et le syndrome d'Asperger.

3-2- Sensibilités sensorielles

D'après notre étude 62 % des enfants autistes ne présentent pas de sensibilité à la lumière et aux odeurs contre 31 % qui en présentent avec 8 % des renseignements n'ont pas été mentionnés. 54 % des sujets sont sensible au bruit contre 46 %. Concernant la sensibilité aux textures, 35 % des enfants en présentent bien que 58 % ne présentent aucune et 8 % des parents des sujets n'ont rien mentionné (figure 10).

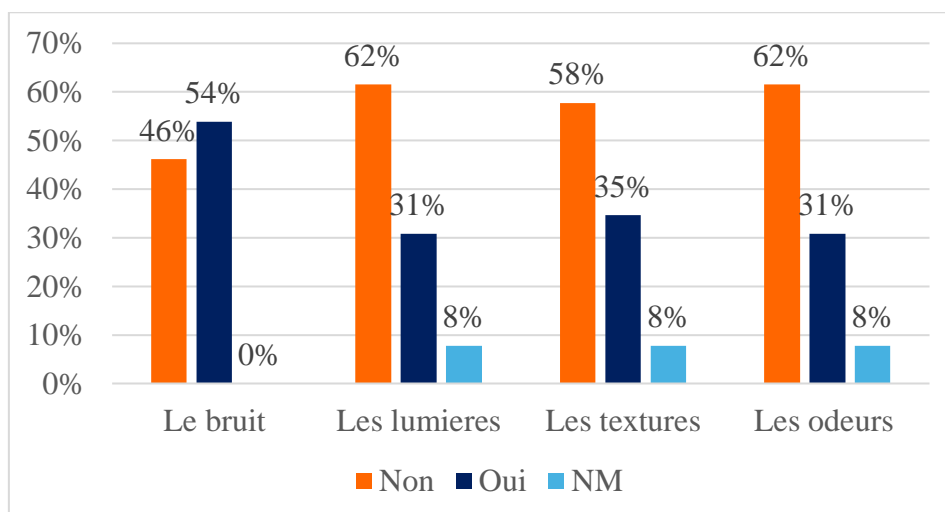
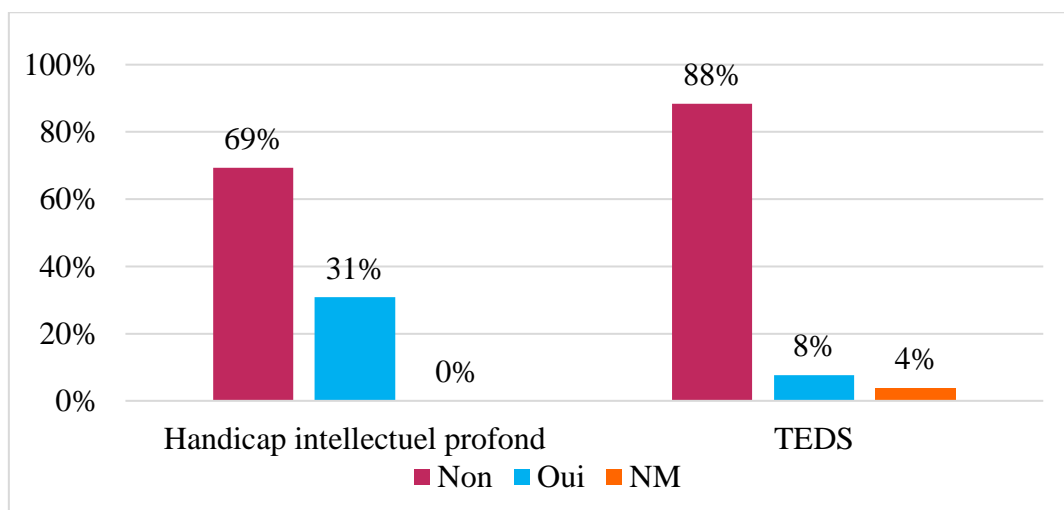


Figure 10 : Répartition des patients selon les sensibilités sensorielles.

Tous nos patients sont concernés par les sensibilités sensorielles, telles que la sensibilité au son, à la lumière, aux textures et aux odeurs. Ceci est également en accord avec les observations de **Marco et al., (2011)** portées sur les sensibilités sensorielles comme symptômes comportementaux de l'autisme.

3-3- Différences intellectuelles et développementales

Nos résultats montrent que 69 % des enfants n'ont aucun handicap intellectuel profond, bien que 31 % sont atteints. 88 % des sujets n'ont pas des talents exceptionnels dans des domaines spécifiques pendant que 8 % en présentent et 4 % n'ont pas renseigné leurs talents exceptionnels (figure 11).



TEDS: Talents exceptionnels dans des domaines spécifiques.

Figure 11 : Répartition des patients selon les différences intellectuelles et développementales.

Les personnes atteintes de TSA peuvent présenter une variabilité importante en termes de capacités intellectuelles, allant des handicaps intellectuels profonds aux talents exceptionnels dans certains domaines. Dans notre étude, nous avons observé que 31 % des patients atteints de TSA présentaient un handicap intellectuel profond, tandis que 8 % avaient un talent exceptionnel dans un domaine spécifique. Cette section compare nos résultats avec ceux de plusieurs études clés sur ces aspects des TSA.

L'étude de **Bakken *et al.*, (2010)** examine la prévalence des handicaps intellectuels chez les personnes atteintes de TSA. Ils ont constaté que les TSA étaient souvent associés à un handicap intellectuel, soulignant l'importance de l'évaluation cognitive dans la prise en charge des TSA. Nos résultats montrant une prévalence de 31 % de handicaps intellectuels profonds sont en accord avec ces observations, mettant en évidence la variabilité cognitive des TSA. **Hermelin et O'Connor, (1967)** ont décrit des cas de talents exceptionnels chez des personnes autistes, soulignant que certaines personnes atteintes de TSA peuvent avoir des capacités exceptionnelles dans des domaines spécifiques. Leur étude met en évidence la diversité des profils cognitifs des personnes autistes et souligne l'importance de reconnaître et de soutenir ces talents exceptionnels. Nos résultats montrant que 8 % des patients avaient un talent

exceptionnel, ce qui reflète ces observations, mettant en lumière la diversité des capacités des personnes atteintes de TSA.

Scharf et Palmer (2012) ont étudié les traits autistiques associés à des talents prodigieux dans une tâche de prédiction de dessins animés. Leur étude suggère que certains traits autistiques peuvent être bénéfiques dans certaines situations cognitives, mettant en lumière les aspects positifs de la cognition autistique. Cette perspective est importante pour reconnaître les forces des personnes autistes et les intégrer dans les interventions et les environnements éducatifs. **Koyama *et al.*, (2009)** ont comparé les talents spéciaux chez les enfants atteints de TSA, de troubles du spectre autistique de haut niveau et de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Ils ont constaté que les enfants atteints de TSA avaient des talents plus spécifiques et obsessionnels, tandis que les enfants avec TDAH avaient des talents plus diversifiés, mais moins exceptionnels. Nos résultats sont cohérents avec cette observation, montrant que les talents exceptionnels chez les personnes atteintes de TSA peuvent être très spécifiques et spécialisés.

3-4- Comorbidité

Nos résultats démontrent que 50 % des enfants n'ont aucune comorbidité, tandis que 27 % présentent des comorbidités et 23 % n'ont pas fourni d'informations sur ce sujet (figure 12).

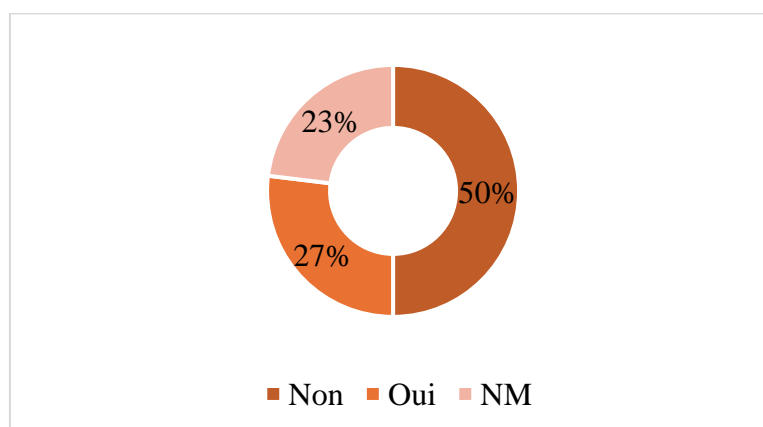


Figure 12 : Répartition des patients selon la comorbidité.

Dans notre étude, nous avons observé une comorbidité significative avec d'autres conditions, y compris le diabète, le syndrome de l'X fragile et d'autres maladies tel que l'asthme, l'épilepsie chronique, la convulsion, la méningite virale, les pathologies ORL, les pathologies ophtalmique, terrain allergique, antécédents de crise convulsive, encéphalopathie métabolique, post vaccinale du ROR, traumatisme crânien, malformation rénale, torticolis congénital, trigonocéphalie post exposition au valporate durant la grossesse.

Dans l'article de **Curtin *et al.*, (2010)**, examinant les complications métaboliques de l'obésité chez les personnes atteintes de TSA, ils ont constaté que les enfants atteints de TSA étaient plus susceptibles d'avoir des complications métaboliques, y compris le diabète de type 2. Nos résultats montrant une comorbidité avec le diabète corroborent avec ces observations, soulignant l'importance d'une surveillance médicale étroite pour les enfants autistes.

Le syndrome de l'X fragile est une condition génétique souvent associée aux TSA. Bien que nous n'ayons pas spécifiquement examiné cette comorbidité, des études telles que celle de **Van DerMeer *et al.*, (2012)** ont montré une prévalence élevée de TSA chez les personnes atteintes du syndrome de l'X fragile. Cette comorbidité souligne l'importance d'une évaluation génétique approfondie chez les personnes atteintes de TSA pour identifier d'autres conditions génétiques sous-jacentes.

En ce qui concerne les comorbidités psychiatriques, **Leyfer *et al.*, (2006)** ont constaté une prévalence élevée de troubles tels que l'anxiété, le TDAH et les troubles de l'humeur chez les enfants atteints de TSA. Nos résultats sur la comorbidité avec d'autres maladies reflètent ces observations, mettant en évidence la complexité des besoins de santé mentale des enfants autistes.

White *et al.*, (2009) ont étudié la comorbidité de l'anxiété chez les enfants atteints de TSA, soulignant l'importance de reconnaître et de traiter les troubles anxieux chez ces enfants. Nos résultats soutiennent cette observation, montrant une comorbidité significative avec d'autres conditions psychiatriques, y compris l'anxiété.

3-5- Signe des TSA à la naissance

Dans notre population, 46 % des enfants autistes n'ont présenté aucun signe de TSA à la naissance bien que 19 % seulement l'ont présenté, mais qui n'ont pas été spécifiés et 12 % des parents n'ont donné aucune information sur cela (figure 18).

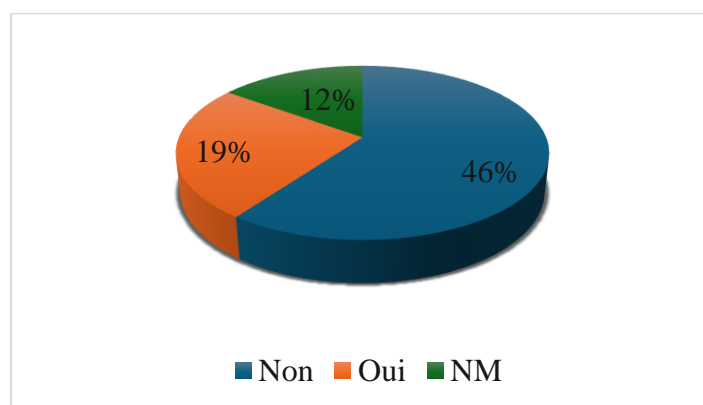


Figure 18 : Répartition selon les signes à la naissance.

Nous avons observé que 19 % des patients présentaient des signes précoces de TSA dès la naissance. En comparant ces résultats à l'étude de **Ozonoff *et al.*, (2008)** qui présente une revue complète des signes précoces de TSA au cours de la première année de vie. Ils ont identifié des anomalies dans le développement social et communicationnel, y compris des comportements tels que la rareté des sourires sociaux, le manque de contact visuel, et des réponses limitées aux interactions sociales. Nos résultats indiquant des signes précoces chez 19 % des patients corroborent avec ces observations, soulignant l'importance de la surveillance des comportements sociaux dès la naissance.

De manière similaire, l'étude de **Baird *et al.*, (2000)** menée sur les signes précoces de TSA, identifiant des retards dans les réponses sociales et la communication chez les nourrissons. Ils ont observé que les enfants qui ont ensuite été diagnostiqués avec des TSA présentaient des signes tels que l'absence de babillage, une réponse limitée aux sons et aux visages, et des comportements répétitifs. Les 19 % de notre population d'étude ayant montré des signes précoces reflètent ces types de comportements, renforçant l'importance de ces indicateurs précoces pour le diagnostic.

L'étude de **Zwaigenbaum et al., (2005)** a spécifiquement étudié la détection précoce de l'autisme, en se concentrant sur les comportements observés chez les nourrissons à haut risque de TSA. Ils ont trouvé que les enfants présentant des signes précoces de TSA montraient des anomalies dans l'attention conjointe, la motricité fine et les interactions sociales dès les premiers mois de vie. Nos résultats sont en accord avec ces constatations, soulignant l'importance de l'observation des comportements dès la naissance pour une détection précoce.

4- Étude des facteurs de risque

4-1 L'âge des parents à la naissance de l'enfant

Dans la population étudiée, la répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants autistes permet d'observer que l'âge avancé du père entre 40 et 45 ans représente 42%, 31% des pères ayant un enfant autiste avant l'âge de 40 ans et 8% au-delà de l'âge de 45 ans.

Concernant l'âge maternel, on constate que 23 % des mères ont eu leur enfant autiste à l'âge compris entre 25 et 30 ans. Le même pourcentage à savoir 23% est retrouvé chez les mères âgées de 35 à 40 ans. Enfin 15% des mères ont eu leur enfant autiste entre 30 et 35% et 4 % au-delà de 45 ans (figure 13).

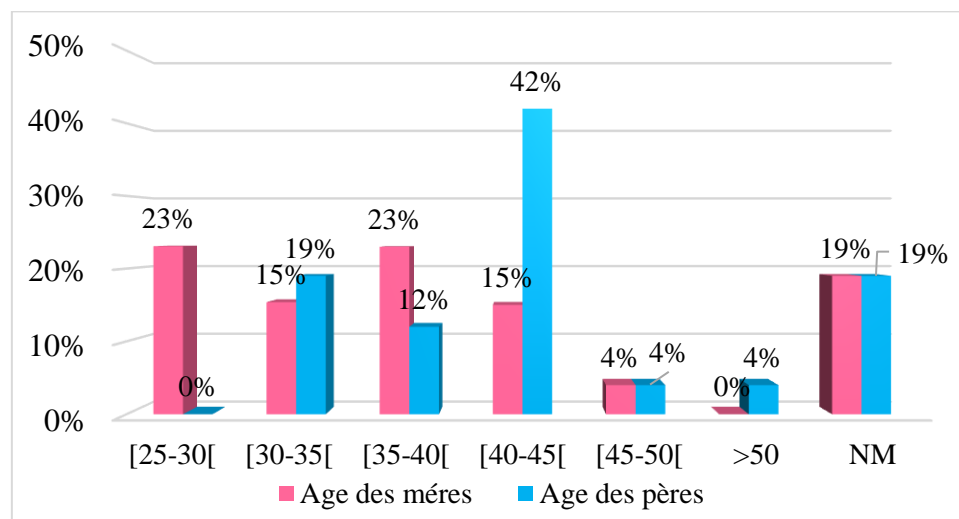


Figure 13 : Répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants.

Notre étude renforce l'idée selon laquelle l'âge parental avancé à la naissance, surtout celui du père, est un facteur de risque pour les TSA, comme le suggèrent également les travaux d'**El-Baz et al., (2011)** et de **Wu et al., (2017)**.

Si certaines études, comme la nôtre et celles d'**O'Roak et al., (2012)** et **Sanders et al., (2012)**, suggèrent un lien entre l'âge paternel avancé et le risque d'autisme, d'autres, comme celles de **King et Bearman (2009)** et **Sandin et al., (2012)**, indiquent plutôt un rôle de l'âge maternel avancé. Ces résultats contrastés invitent à des recherches plus approfondies pour mieux comprendre ces associations.

4-2- Antécédents familiaux et consanguinité

Dans notre population d'étude, les enfants qui ne présentent aucun antécédent familial représentent un pourcentage de 50 % bien que 46 % d'enfant ont des antécédents familiaux et 4 % des parents d'enfant n'ont pas fourni des informations. On observe que 77 % des enfants autistes ne sont pas nées d'une consanguinité parentale tandis que 15 % le sont et 4 % n'ont pas fourni des informations sur la consanguinité (figure 14).

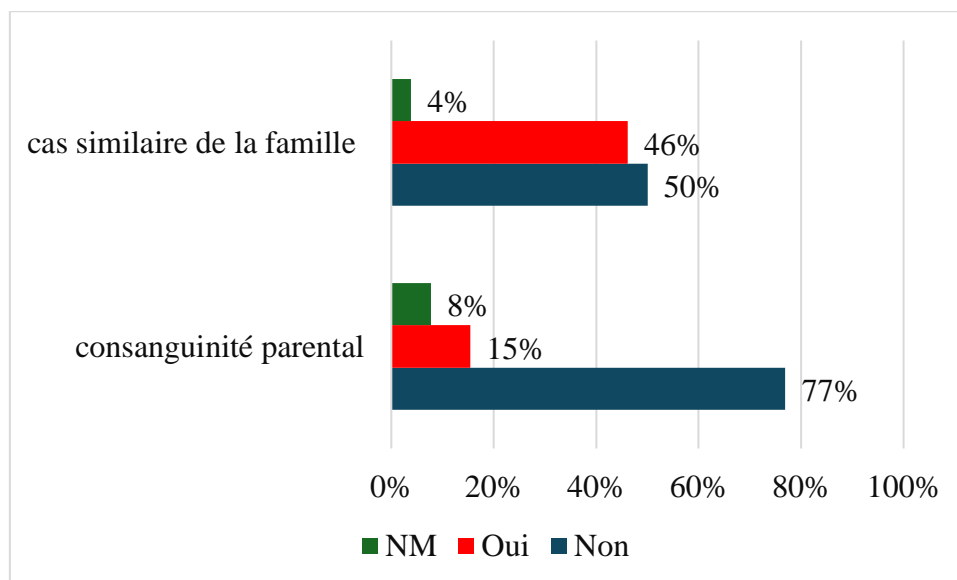


Figure 14 : Répartition selon les antécédents familiaux et la consanguinité.

Nos résultats montrent une correspondance avec les trois articles **Leblond et Guillemot., (2016)**; **Ronald et Hoekstra., (2011)**; **Ramaswami et Geschwind., (2018)**. Tous soulignent

l'importance des antécédents familiaux et des facteurs génétiques dans les TSA. La présence de 50% de patients avec des antécédents familiaux dans notre étude est soutenue par les conclusions des articles, qui rapportent des taux élevés d'héritabilité et des traits autistiques fréquents dans les familles.

Dans notre étude, nous avons observé que 15 % des patients atteints de TSA étaient issus de mariages consanguins. Cette section compare nos résultats avec ceux de plusieurs études clés sur la relation entre la consanguinité et les TSA.

L'article de **Sandin *et al.*, (2016)** fournit une méta-analyse exhaustive de la consanguinité et des TSA, montrant une augmentation significative du risque de TSA chez les enfants issus de mariages consanguins. Les auteurs suggèrent que la consanguinité peut augmenter la probabilité d'homozygotie pour des mutations récessives délétères, contribuant ainsi au développement de TSA. Ces conclusions soulignent la pertinence de la consanguinité comme facteur de risque génétique.

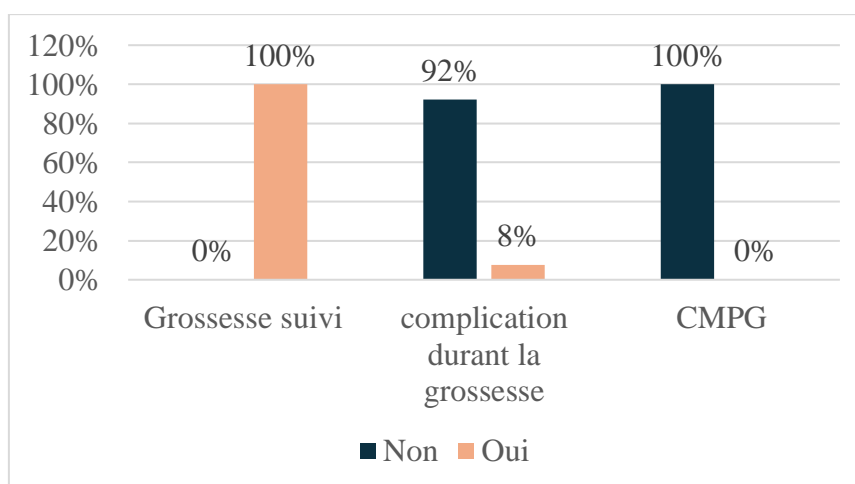
L'étude de **Al-Salehi *et al.*, (2013)** a également démontré une prévalence plus élevée de TSA chez les enfants de parents consanguins dans une population spécifique. Ils ont trouvé que la consanguinité augmentait de manière significative le risque d'autisme. Nos résultats sont en accord avec cette étude, renforçant l'idée que la consanguinité joue un rôle crucial dans la susceptibilité génétique aux TSA.

El-Baz *et al.*, (2011) ont étudié une population d'enfants arabes atteints de TSA et ont trouvé un taux élevé de consanguinité parmi leurs familles. Ils ont observé que la consanguinité augmentait le risque de TSA, en ligne avec nos observations. Leur étude a montré que les familles avec des mariages consanguins avaient une prévalence plus élevée de TSA, soutenant la conclusion que la consanguinité est un facteur de risque important.

Nos résultats, à propos des patients atteints de TSA issus de mariages consanguins, s'alignent bien avec les conclusions de ces études. La consanguinité augmente le risque d'autisme en raison de l'accumulation de mutations récessives délétères. La reconnaissance de cette association est essentielle pour la mise en place de stratégies de conseil génétique et de prévention dans les populations où la consanguinité est courante.

4-3- Déroulement de la grossesse

Dans notre population 100 % des grossesses ont été suivies et en aucun cas il n'y'a eu une consommation de médicament, par ailleurs 8 % des grossesses ont présenté des complications durant la grossesse (figure 15).



CMPG : consommation de médicaments pendant la grossesse.

Figure 15 : Répartition selon le déroulement de la grossesse.

Notre étude, rejoignant les travaux de **Guinchat *et al.*, (2012)**, met en lumière un lien entre les complications maternelles pendant la grossesse et le risque de TSA. Dans notre étude, 8 % des mères d'enfants atteints de TSA ont présenté des complications, un chiffre comparable aux observations de **Guinchat *et al.*, (2012)**.

4-4- Déroulement de l'accouchement

4-4-1 - Complication durant l'accouchement

L'étude montre que 81 % des femmes ont accouché sans complications, en comparaison avec 19 % qui ont eu des complications (figure 16).

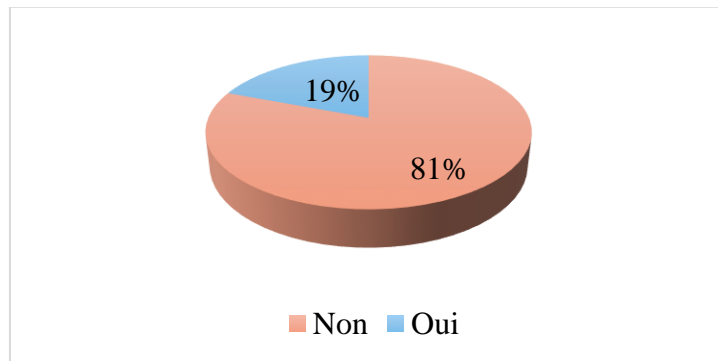


Figure 16 : Répartition des mères d'enfant avec TSA selon les complications durant l'accouchement.

Nos résultats indiquent que 19 % des patients avaient des complications durant l'accouchement, toutes associées à une carence en oxygène, ce qui est cohérent avec les conclusions de **Guinchat et al., (2012)** sur l'asphyxie périnatale comme facteur de risque important pour le TSA. Cette convergence renforce l'idée que l'hypoxie peut avoir un impact significatif sur le développement neurologique et augmenter le risque de TSA.

4-4-2 - Voies d'accouchement

L'étude de 26 cas a montré que 77 % des accouchements étaient par voie basse (VB), tandis que les 23 % restants étaient par césarienne (figure17).

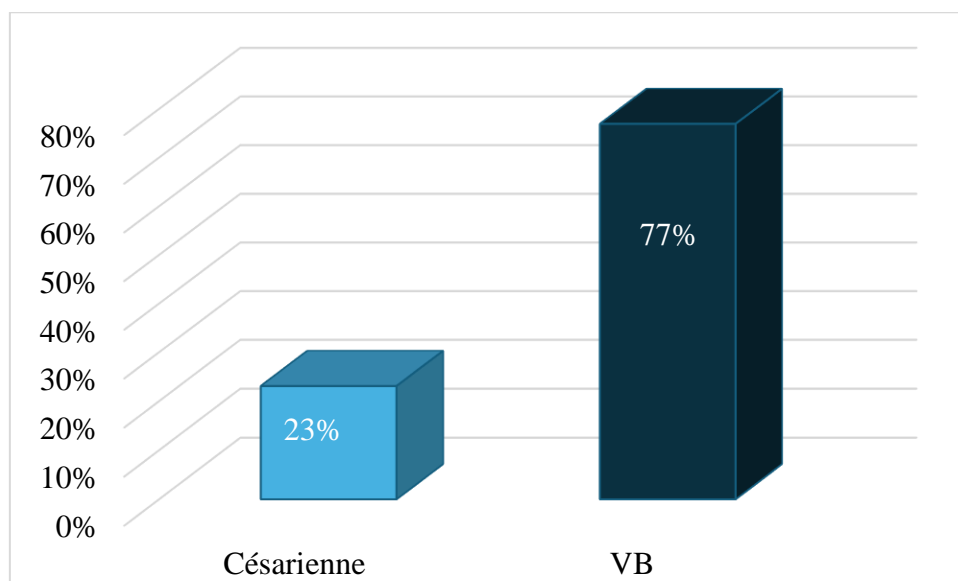


Figure 17 : Répartition des mères d'enfant avec TSA selon la voie d'accouchement.

Notre étude révèle un taux d'accouchement par voie basse de 77 %, ce qui diverge notablement des conclusions de **Guinchat *et al.*, (2012)** qui ont suggéré une possible association entre les accouchements par césarienne et un risque accru de TSA. Cette tendance pourrait être liée à des facteurs sous-jacents qui conduisent à des césariennes, telles que des complications obstétricales préexistantes.

5- Diagnostic

5-1- Age du diagnostic

Nos résultats montrent que l'âge du diagnostic le plus fréquent est entre 3 et 5 ans avec un pourcentage de 38 %, et que 31 % des cas l'ont diagnostiqué entre 5 et 7 ans et seulement 23 % ont été diagnostiqué entre 1 et 3 ans (tableau V).

Tableau V : Répartition selon l'âge du diagnostic.

Age	Nombre	Pourcentage
[1-3 [6	23 %
[3-5 [10	38 %
[5-7]	8	31 %

Le diagnostic précoce des TSA représente un challenge, mais est essentiel pour la mise en œuvre d'interventions le plus tôt possible. Malheureusement le diagnostic est encore trop tardif dans notre pays, en moyenne entre 3 et 5 ans et les parents inquiets ne savent pas toujours vers qui se tourner. Dans notre échantillon, l'âge moyen du diagnostic est de 3.72 ans, ce qui est proche de l'âge moyen trouvé par l'équipe de recherche du CRA-LR, qui était de 4,9 ans ($\pm 2,8$ ans) (Rattaz *et al.*, 2022). À ce jour toutefois, les enfants autistes sont diagnostiqués trop tardivement, en moyenne entre 3 et 5 ans. Si le diagnostic peut être posé dès 18 mois l'orientation des cas vers des interventions comportementales et éducationnelles intensives dès le plus jeune âge peut favoriser un meilleur pronostic clinique à long terme grâce à la neuroplasticité du cerveau à un plus jeune âge.

5-2- Moyen du diagnostic

Dans notre étude on a remarqué que plusieurs outils de diagnostic ont été utilisés. Le *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT) a été administré, avec 19% des patients ont été diagnostiqué par cet outil. Les analyses biochimiques ont été effectuées chez 77 % d'entre eux. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été réalisée chez 73 % des patients et l'électroencéphalographie (EEG) a été effectuée chez 85 % d'entre eux (figure 19).

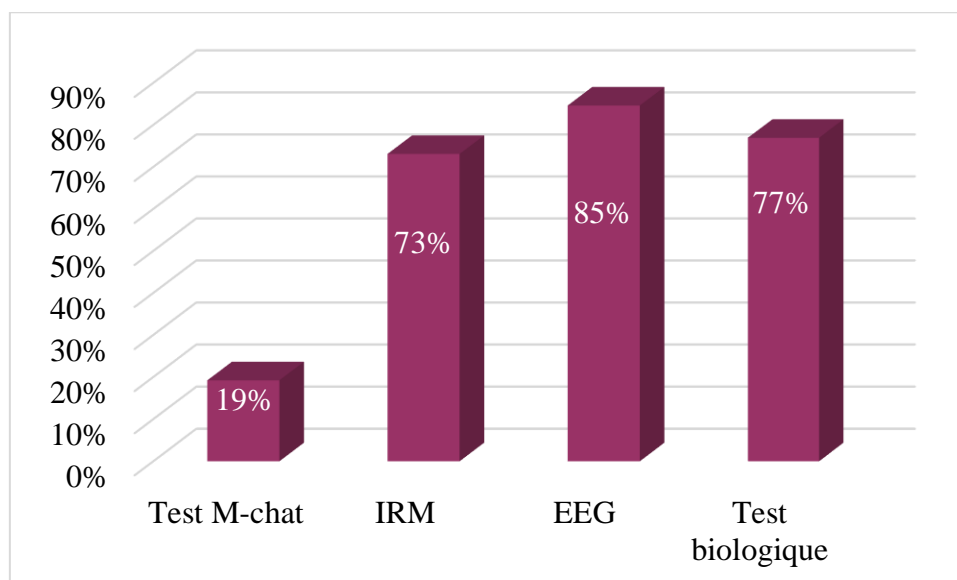


Figure 19 : Répartition des patients selon le moyen de diagnostic.

Nos résultats montrent une utilisation variée d'outils de dépistage et de tests chez nos 26 patients. Le M-CHAT a été utilisé chez 19% de nos patients, ce qui n'est pas cohérent avec les études antérieures qui soulignent son efficacité dans le dépistage précoce des TSA (**Ozonoff et al., 2011 ; Zwaigenbaum et al., 2005**).

Pour ce qui est de l'imagerie cérébrale, 73 % de nos patients ont bénéficié d'une IRM, ce qui est en concertation avec les recommandations actuelles qui soulignent l'importance de l'IRM dans l'évaluation des TSA (**Bryson et al., 2007**). De même, 85 % de nos patients ont eu un EEG, ce qui est comparable aux résultats de **Landa et al., (2013)** qui ont également utilisé l'EEG comme outil de diagnostic chez les jeunes enfants.

En ce qui concerne **les tests biologiques**, 77 % de nos patients ont subi ces tests, ce qui est similaire aux résultats rapportés par **Osterling et al. (2002)**, qui ont également constaté une utilisation fréquente de ces tests dans le diagnostic des TSA chez les jeunes enfants.

5-3- Professionnels de santé pour le diagnostic

On a observé que la plupart des patients ont été suivi par les deux spécialistes neurologue et pédopsychiatre où 96 % des enfants autistes ont été diagnostiqués par un pédopsychiatre, tandis que seulement 4 % des enfants ne le sont pas. Il est observable que 73 % des enfants autistes ont reçu un diagnostic par un neurologue, bien que les 27 % restants n'ont pas été diagnostiqués par un neurologue (figure 20).

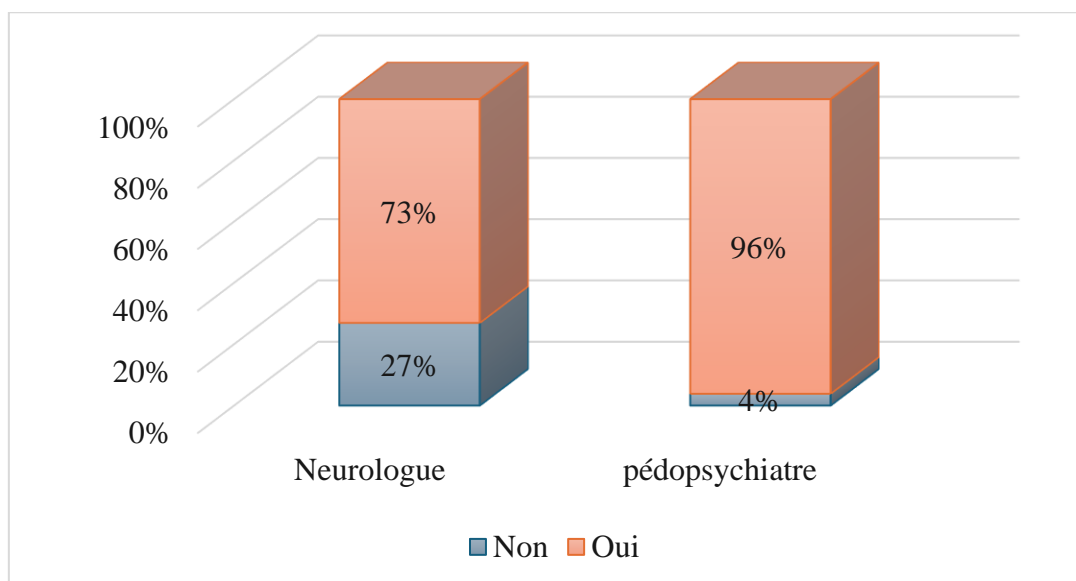


Figure 20 : Répartition selon l'avis du médecin spécialiste.

Les résultats de notre étude sont cohérents avec la littérature existante sur le diagnostic des TSA par des pédopsychiatres et des neurologues. Dans notre échantillon, 96% des patients ont été diagnostiqués par un pédopsychiatre, ce qui est en accord avec les études antérieures qui mettent en avant le rôle crucial des pédopsychiatres dans le diagnostic des TSA (**de Bruin *et al.*, 2007 ; Simonoff *et al.*, 2008**). De plus, 73 % de nos patients ont également été diagnostiqués par un neurologue, ce qui confirme l'importance d'une approche multidisciplinaire dans le diagnostic des TSA, comme le suggère la littérature (**Lord *et al.*, 2000 ; Charman *et al.*, 2007**).

Les résultats de notre étude renforcent l'idée que le diagnostic des TSA est souvent réalisé par une équipe multidisciplinaire comprenant des pédopsychiatres et des neurologues. Cette approche permet une évaluation complète des aspects cliniques et neurologiques des TSA, ce qui peut contribuer à une meilleure prise en charge des patients. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle spécifique de chaque professionnel de santé dans le diagnostic et la prise en charge des TSA.

6- Prise en charge

D'après notre étude il est observé que 100 % des parents assurent la prise en charge de leurs enfants. Il est pareillement observé que 65 % des enfants bénéficient d'une prise en charge

institutionnelle, tandis que 35 % des enfants n'ont pas d'un tel accompagnement. 81 % des enfants bénéficient d'une prise en charge orthophonique, tandis que 19 % des enfants n'ont pas un tel suivi (figure 21).

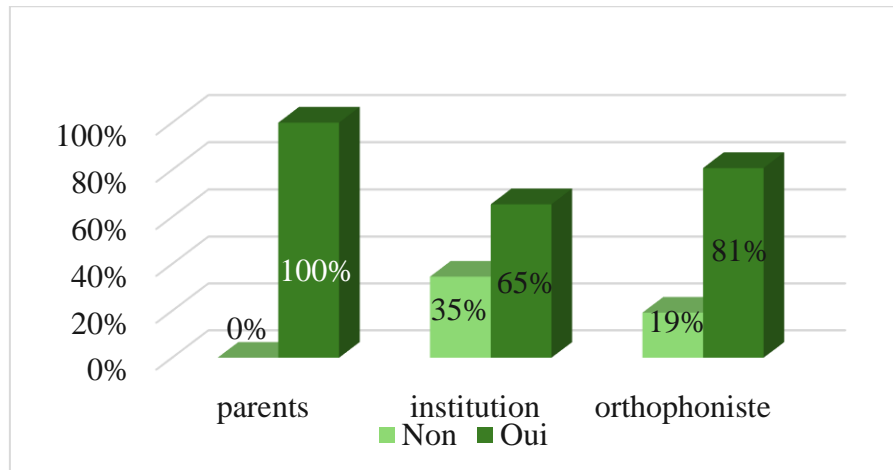


Figure 21 : Répartition des patients selon la prise en charge.

Les chercheurs **Wong *et al.*, (2015)** ont examiné les pratiques fondées sur des preuves pour les enfants et les jeunes adultes atteints de TSA. Ils recommandent une combinaison de thérapies comportementales, éducatives et médicales pour répondre aux besoins individuels des patients. Notre étude a mis en œuvre des interventions comportementales intensives par les orthophonistes et des programmes éducatifs par des institutions adaptées, reflétant les pratiques fondées sur des preuves suggérées par **Wong *et al.*, (2015)**. Nous avons constaté que ces interventions multidisciplinaires étaient efficaces pour améliorer les compétences sociales, communicationnelles et adaptatives des patients.

Conclusion

Conclusion

Les troubles du spectre autistique représentent un défi majeur pour les sociétés contemporaines, nécessitant une compréhension approfondie de leurs origines complexes et de leurs impacts divers. L'autisme est souvent le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, ce qui rend crucial le besoin de recherches rigoureuses dans ce domaine. Une meilleure compréhension des TSA contribuera non seulement à sensibiliser davantage le public à ce handicap, mais aussi à identifier des pistes thérapeutiques prometteuses pour améliorer la qualité de vie des personnes touchées.

Notre étude rétrospective, portant sur 26 sujets présentant un TSA, a permis de mettre en évidence plusieurs aspects significatifs de ces troubles. Parmi les données importantes recueillies, nous avons observé des corrélations entre l'autisme et des facteurs tels que la comorbidité, la consanguinité, le sexe, l'âge des patients, les antécédents familiaux, l'âge avancé des parents, les voies et complications durant la grossesse et l'accouchement,

Nous avons observé que 27% des patients présentaient des comorbidités, soulignant la complexité clinique des TSA et l'importance d'une approche multidisciplinaire dans leur prise en charge. La consanguinité était présente chez 15% des patients, suggérant un lien potentiel entre la consanguinité et les TSA. En ce qui concerne le sexe, notre étude a montré une prévalence plus élevée des TSA chez les hommes (69%) que chez les femmes (31%), ce qui est en ligne avec les données épidémiologiques existantes. Nous avons également relevé des antécédents familiaux de TSA dans 12% des cas, ce qui suggère une composante génétique potentielle. L'âge avancé des parents, en particulier des pères, a été noté dans 18% des cas, ce qui pourrait être un facteur de risque additionnel. Concernant les complications durant l'accouchement, 22% des patients avaient des antécédents de complications telles que l'hypoxie néonatale, soulignant l'importance d'une prise en charge obstétricale optimale.

L'une des conclusions importantes de notre étude est la nécessité d'une intervention précoce et d'un dépistage systématique chez les individus présentant des signes précoces de TSA. Les données ont mis en évidence que la majorité des patients étaient âgés entre 10 et 15 ans, ce qui

souligne l'importance d'une identification précoce pour améliorer les résultats cliniques. De plus, la prévalence plus élevée des TSA chez les hommes que chez les femmes, comme indiqué dans notre étude, souligne également l'importance d'une sensibilisation accrue et de stratégies de dépistage adaptées.

Enfin Les moyens de diagnostic des TSA utilisés dans notre étude reposent sur des évaluations comportementales et développementales standardisées, réalisées par des professionnels de la santé spécialisés tels que des pédopsychiatres et les neurologues. Ces outils, tels que le test M-CHAT (19%), permettent de détecter les signes précoces de l'autisme et de différencier les niveaux de sévérité. De nouvelles approches diagnostiques retrouvées aussi dans notre étude, comme l'IRM et EEG, sont également explorées pour améliorer la précision du diagnostic.

Cependant, notre étude a également révélé certaines limites qui doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats. L'absence de contact direct avec les parents a limité la profondeur des informations recueillies, tandis que le manque de détails dans les questionnaires a entravé une évaluation complète de certains aspects. Ces limitations soulignent la nécessité d'une approche méthodologique plus rigoureuse dans les études futures sur les TSA.

En dépit des limites rencontrées, nos résultats mettent en évidence l'urgence de renforcer les capacités de diagnostic et d'intervention précoce pour les TSA. Une approche intégrée et multidisciplinaire est essentielle pour fournir un soutien approprié aux personnes touchées et à leurs familles, ainsi que pour promouvoir des résultats cliniques optimaux.

À l'avenir, des efforts accrus sont nécessaires pour approfondir notre compréhension des TSA, identifier de nouveaux facteurs de risque et de nouvelles cibles thérapeutiques, et développer des approches de diagnostic précoce et des interventions plus efficaces. Une collaboration étroite entre chercheurs, cliniciens, familles et personnes autistes est essentielle pour relever ces défis et améliorer la qualité de vie des personnes touchées. En outre, le développement des études moléculaires et génétiques offre des perspectives prometteuses pour comprendre les TSA en identifiant les variations génétiques et les mécanismes biologiques impliqués. Ces avancées permettent de développer de nouvelles approches de diagnostic et de thérapie ciblée. Cependant, pour maximiser leur impact, une collaboration entre chercheurs, cliniciens et

experts en neurosciences est nécessaire. Il est également crucial d'inclure une diversité de populations dans les études et de considérer les questions éthiques liées à la génétique.

Références bibliographiques

- **Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H.** (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature reviews genetics*, 9(5), 341-355.
- **Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A.** (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology*, 11, 1-13.
- **Adrien, J. L., et al.** (1992). Blind ratings of early symptoms of autism based upon family home movies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 31(5), 842-848.
- **American Psychiatric Association, & Guelfi, J. D.** (1996). *Mini DSM-IV: critères diagnostiques: version française complétée des codes CIM-10*. Masson.
- **Arndt, T. L., Stodgell, C. J., & Rodier, P. M.** (2005). The teratology of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 189-199.
- **Atladóttir HO et al.** (2009). Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. "Pediatrics". Retrieved from
- **Attwood, T.** (2008). *Le syndrome d'Asperger. Guide complet*. Paris: De Boeck
- **Attwood, T.** (2018). *Le syndrome d'Asperger: guide complet*. De Boeck Supérieur.
- **Baio, J.** (2018). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR. Surveillance Summaries*, 67.
- **Baio, J., Wiggins, L., Christensen, D. L., Maenner, M. J., Daniels, J., Warren, Z., ... & Dowling, N. F.** (2014). *Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010*. *MMWR Surveillance Summaries, 63 (2), 1-21.
- **Bakken, T. L., Helverschou, S. B., Eilertsen, D. E., Heggelund, T., Myrbakk, E., & Martinsen, H.** (2010). Psychiatric disorders in adolescents and adults with autism and intellectual disability: A representative study in one county in Norway. *Research in Developmental Disabilities*, 31(6), 1669-1677.
- **Bargiela, S., Steward, R., & Mandy, W.** (2016). The experiences of late-diagnosed women with autism spectrum conditions: An investigation of the female autism phenotype. *Journal of autism and developmental disorders*, 46, 3281-3294.

- **Bauman, M. L.** (2010). Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics*, 7, 320-327.
- **Baxter, A. J., Brugha, T. S., Erskine, H. E., Scheurer, R. W., Vos, T., & Scott, J. G.** (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological medicine*, 45(3), 601-613.
- **Bensasson, G.** (2022). Autisme de Kanner, syndrome d'Asperger: une genèse de leur opposition. *L'Évolution Psychiatrique*, 87(3), 591-605.
- **Benvenuto A, Manzi B, Alessandrelli R, Galasso C, Curatolo P** (2009). "Recent advances in the pathogenesis of syndromic autisms". *International Journal of Pediatrics*. 2009: 198736.
- **Benvenuto, A., Manzi, B., Alessandrelli, R., Galasso, C., & Curatolo, P.** (2009). Recent advances in the pathogenesis of syndromic autisms. *International journal of pediatrics*, 2009.
- **Ben-Yizhak, N., Yirmiya, N., Seidman, I., Alon, R., Lord, C., & Sigman, M.** (2011). Pragmatic language and school related linguistic abilities in siblings of children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 41, 750-760.
- **Betancur, C., Sakurai, T., & Buxbaum, J. D.** (2009). The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends in neurosciences*, 32(7), 402-412.
- **Billstedt, E., Gillberg, I. C., & Gillberg, C.** (2011). Aspects of quality of life in adults diagnosed with autism in childhood: A population-based study. *Autism*, 15(1), 7-20.
- **Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H.** (2000). Varieties of repetitive behavior in autism: Comparisons to mental retardation. *Journal of autism and developmental disorders* 30, 237-243.
- **Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P. A., Goode, S., Crowson, M., ... & Rutter, M.** (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of child Psychology and Psychiatry*, 35(5), 877-900.
- **Bonnet-Brilhault, F.** (2011). Correspondances génotype/phénotype et l'autisme: modèles et stratégies. *L'Encéphale*, 37(1), 68-74.

- **Brandler, W. M., Antaki, D., Gujral, M., Noor, A., Rosanio, G., Chapman, T. R., ... & Sebat, J.** (2016). Frequency and complexity of de novo structural mutation in autism. *The American Journal of Human Genetics*, 98(4), 667-679.
- **Brian, J., Bryson, S. E., Garon, N., Roberts, W., Smith, I. M., Szatmari, P., & Zwaigenbaum, L.** (2008). Clinical assessment of autism in high-risk 18-month-olds. *Autism*, 12(5), 433-456.
- **Brignell, A., Marraffa, C., Williams, K., & May, T.** (2022). Memantine for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). L
- **Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., Brian, J., Roberts, W., Szatmari, P., Rombough, V., & McDermott, C.** (2007). A prospective case series of high-risk infants who developed autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 37, 12-24.
- **Bucan, M., Brett, S.A.,... & Hakon, H.** (2009). Genome-wide analyses of exonic copy number variants in a family-based study point to novel autism susceptibility genes. *PLoS Genet*, 5(6), e1000536.
- **Burgess, A. F., & Gutstein, S. E.** (2007). Quality of life for people with autism: Raising the standard for evaluating successful outcomes. *Child and Adolescent Mental Health*, 12(2), 80-86.
- **Buxbaum, J. D., & Hof, P. R. (Eds.).** (2012). *The neuroscience of autism spectrum disorders*. Academic Press.
- **Campbell, D. B., Sutcliffe, J. S., Ebert, P. J., Militerni, R., Bravaccio, C., Trillo, S., ... & Levitt, P.** (2006). A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(45), 16834-16839.
- **Cappuccino, G., Vitiello, F., Casertano, A., Fontana, P., Genesio, R., Bruzzese, D., ... & Melis, D.** (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. *Italian journal of pediatrics*, 42, 1-11.
- **Chandler, S., Charman, T., Baird, G., Simonoff, E., Loucas, T. O. M., Meldrum, D., ... & Pickles, A.** (2007). Validation of the social communication questionnaire in a population cohort of children with autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(10), 1324-1332.

- **Charan, S. H.** (2012). Childhood disintegrative disorder. *Journal of pediatric neurosciences*, 7(1), 55-57.
- **Charman, T., Baird, G., Simonoff, E., Loucas, T., Chandler, S., Meldrum, D., & Pickles, A.** (2007). Efficacy of three screening instruments in the identification of autistic-spectrum disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 191(6), 554-559.
- **Chen, J. A., Peñagarikano, O., Belgard, T. G., Swarup, V., & Geschwind, D. H.** (2015). The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 10, 111-144.
- **Constantino, J. N., & Todd, R. D.** (2005). Intergenerational transmission of subthreshold autistic traits in the general population. *Biological psychiatry*, 57(6), 655-660.
- **Constantino, J. N., Lajonchere, C., Lutz, M., Gray, T., Abbacchi, A., McKenna, K., ... & Todd, R. D.** (2006). Autistic social impairment in the siblings of children with pervasive developmental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 163(2), 294-296.
- **Constantino, J.N.** (2017). Taking stock of critical clues to understanding sex differences in the prevalence and recurrence of autism. *Autism* 21, 769–771.
- **Croen, L. A., Zerbo, O., Qian, Y., Massolo, M. L., Rich, S., Sidney, S., & Kripke, C.** (2015). The health status of adults on the autism spectrum. *Autism*, 19(7), 814-823.
- **de Bruin, E. I., et al.** (2007). High rates of psychiatric co-morbidity in PDD-NOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 877-886.
- **De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A. P., Poultney, C. S., Samocha, K., Ercument Cicek, A., ... & Buxbaum, J. D.** (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515(7526), 209-215.
- **De Spiegeleer, N., & Appelboom, J.** (2007). Le syndrome d'Asperger existe-t-il?. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*, 55(3), 137-143.
- **Deiva, K.** (2015). L'autisme: le poids des gènes. *no*, 194, 10-13.
- **DeLorey, T.M., Sahbaie, P., Hashemi, E., Homanics, G.E., Clark, J.D.** (2008). Gabrb3 gene deficient mice exhibit impaired social and exploratory behaviors, deficits in non-selective attention and hypoplasia of cerebellar vermal lobules: a potential model of autism spectrum disorder. *Behavioural Brain Research*, 187(2), 207–20.

- **Diatkine, R.** (2004). 73. Réflexion psychanalytique sur la clinique et sur l'évolution de l'autisme infantile précoce. In *Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent* (Vol. 2, pp. 1255-1285). Presses Universitaires de France.
- **Donovan, A. P., & Basson, M. A.** (2017). The neuroanatomy of autism—a developmental perspective. *Journal of anatomy*, 230(1), 4-15.
- **Durand, C.M., Betancur, C., Boeckers, T.M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F.,... & Bourgeron, T.** (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39(1), 25–7.
- **Ehrhart, F., Sangani, N. B., & Curfs, L. M.** (2018). Current developments in the genetics of Rett and Rett-like syndrome. *Current opinion in psychiatry*, 31(2), 103-108.
- **Einspieler, C., Kerr, A. M., & Prechtl, H. F.** (2005). Is the early development of girls with Rett disorder really normal?. *Pediatric research*, 57(5), 696-700.
- **El-baz, F. E. B., Zaky, E. A., El-Sayed, A. B., Elhossieny, R. M., Zahra, S. S., Salah Eldin, W., ... & Youssef, A. M.** (2015). Assessment of hair aluminum, lead, and mercury in a sample of autistic Egyptian children: environmental risk factors of heavy metals in autism. *Behavioural neurology*, 2015.
- **El-Baz, F., Ismael, N.A., et El-Din, S.M.N.** (2011). Risk factors for autism: An Egyptian study. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 12, 31–38.
- **Emanuele, E., Orsi, P., Boso, M., Broglia, D., Brondino, N., Barale, F., ... & Politi, P.** (2010). Low-grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neuroscience letters* 471(3), 162-165.
- **Fairthorne, J., Jacoby, P., Bourke, J., de Klerk, N., & Leonard, H.** (2016). Onset of maternal psychiatric disorders after the birth of a child with autism spectrum disorder: A retrospective cohort study. *Autism*, 20(1), 37-44.
- **Fernandez, B. A., Roberts, W., Chung, B., Weksberg, R., Meyn, S., Szatmari, P., ... & Scherer, S. W.** (2010). Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11. 2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *Journal of medical genetics*, 47(3), 195-203.

- **Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, Youn E, Summanen PH, Granpeesheh D, Dixon D, et al.**(2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16, 444–453.
- **Finegold, S. M., Dowd, S. E., Gontcharova, V., Liu, C., Henley, K. E., Wolcott, R. D., ... & Green III, J. A.** (2010). Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16(4), 444-453.
- **Fitzgerald, M., & Corvin, A.** (2001). Diagnosis and differential diagnosis of Asperger syndrome. *Advances in Psychiatric Treatment*, 7(4), 310-318.
- **Fombonne E.** (2003b). The prevalence of autism. *Journal of American Medical Association*, 289, 87-9.
- **Fombonne, E.** (2003a). Modern views of autism. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 503-5
- **Freitag, C.M.** (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. *Mol Psychiatry*, 12, 2-22.
- **Fuentes, J., Bakare, M., Munir, K., Aguayo, P., Gaddour, N., Öner, Ö., & Mercadante, M.** (2012). Autism spectrum disorders. *IACAPAP e-textbook of child and adolescent mental health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions*, 1, 27.
- **Fuentes-Biggı J, Ferrarı-Arroyo MJ, Boada-Muñoz L et al** (2006). Good practice guidelines for the treatment of autistic spectrum disorders. *Revista de Neurologia*, 43:425-438.
- **Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L.** (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344-355.
- **Geschwind, D. H.** (2009). Advances in autism. *Annual review of medicine*, 60, 367-380.
- **Gillberg, C.** (2002). *A guide to Asperger syndrome*. Cambridge University Press.
- **Gillberg, C., & Coleman, M.** (2000). *The biology of the autistic syndromes*. Cambridge University Press.
- **Goldman, S. E., Adkins, K. W., Calcutt, M. W., Carter, M. D., Goodpaster, R. L., Wang, L., ... & Malow, B. A.** (2014). Melatonin in children with autism spectrum

disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *Journal of autism and developmental disorders*, 44, 2525-2535.

- **Gondalia, S. V., Palombo, E. A., Knowles, S. R., Cox, S. B., Meyer, D., & Austin, D. W.** (2012). Molecular characterisation of gastrointestinal microbiota of children with autism (with and without gastrointestinal dysfunction) and their neurotypical siblings. *Autism Research*, 5(6), 419-427.
- **Grant, W. B., & Soles, C. M.** (2009). Epidemiologic evidence for supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermato-endocrinology*, 1(4), 223-228.
- **Haba, R., Shintani, N., Onaka, Y., Wang, H., Takenaga, R., Hayata, A., ... & Hashimoto, H.** (2012). Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. *Behavioural brain research*, 228(2), 423-431.
- **Haida, O.** (2018). *Physiopathologie des déficits moteurs dans les troubles du spectre autistique: approche neuroanatomique dans deux modèles environnementaux* (Doctoral dissertation, Université de Poitiers).
- **Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., ... & Risch, N.** (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry*, 68(11), 1095-1102.
- **Hamza, M., Halayem, S., Mrad, R., Bourgou, S., Charfi, F., & Belhadj, A.** (2017). Implication de l'épigénétique dans les troubles du spectre autistique: revue de la littérature. *l'Encéphale*, 43(4), 374-381.
- **HAS (Haute Autorité de Santé).** (2012). Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux. Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent. Saint-Denis La Plaine http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_953959/fr/autismeet-autres-troubles-envahissants-du-developpementinterventions-educatives-et-therapeutiques-coordonneeschez-lenfant-et-ladolescent
- **Hermelin B, O'Connor N.** (1967). Exceptional Skills in a Person with Autism. "Journal of Child Psychology and Psychiatry". 1469-7610.1967.

- **Hirsch, L. E., & Pringsheim, T.** (2016). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- **HJALMARSSON, L.** (2020). Les pathologies souvent associées à l'autisme (comorbidités). *À la découverte de l'autisme: Des neurosciences à la vie en société*, 100.
- **Hochmann, J.** (2017). De l'autisme de Kanner au spectre autistique. *Perspectives Psy*, 56(1), 11-18.
- **Holmes, L. G., Goebel, R. J., Hollingue, C., Zhu, S., Zhang, H., Shan, W., ... & Rothman, E. F.** (2023). Reductions in depression and anxiety among autistic adults participating in an intervention to promote healthy relationships. *The American Journal of Occupational Therapy*, 77(2).
- **Howes, O. D., Rogdaki, M., Findon, J. L., Wichers, R. H., Charman, T., King, B. H., ... & Murphy, D. G.** (2018). Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 32(1), 3-29.
- **Huang, C.H., Santangelo, S.L.**(2008). Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147(6), 903–13.
- **Ip, A., Zaigenbaum, L., & Brian, J. A.** (2019). La prise en charge et le suivi du trouble du spectre de l'autisme une fois le diagnostic posé. *Paediatrics & Child Health*, 24(7), 469-477.
- **Israelyan N, Margolis KG** (2018). "Serotonin as a link between the gut-brain-microbiome axis in autism spectrum disorders". *Pharmacological Research* (Review). 132: 1–6.
- **J Kastin, A., & Pan, W.** (2010). Concepts for biologically active peptides. *Current pharmaceutical design*, 16(30), 3390-3400.
- **James, S.J., Shpyleva, S., Pavliv, O., Pogribny, I.P.**(2013). Complex epigenetic regulation of engrailed-2 (EN-2) homeobox gene in the autism cerebellum. *Translpsychiatry*, 3(2), 232.
- **Jiang, Y. H., Yuen, R. K., Jin, X., Wang, M., Chen, N., Wu, X., ... & Scherer, S. W.** (2013). Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *The American Journal of Human Genetics*, 93(2), 249-263.

- **Jordan, B.** (2013). Chroniques génomiques-Un hasard dirigé. *médecine/sciences*, 29(5), 545-547.
- **Kalkbrenner, A. E., Braun, J. M., Durkin, M. S., Maenner, M. J., Cunniff, C., Lee, L. C., ... & Daniels, J. L.** (2012). Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. *Environmental health perspectives*, 120(7), 1042-1048.
- **Kent, L., Gallagher, L., Elliott, H. R., Mowbray, C., & Chinnery, P. F.** (2008). An investigation of mitochondrial haplogroups in autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147(6), 987-989.
- **King, M., et Bearman, P.** (2009). Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 38, 1224–1234.
- **Kissine, M., Clin, E., & De Villiers, J.** (2016). La pragmatique dans les troubles du spectre autistique-Développements récents. *médecine/sciences*, 32(10), 874-878.
- **Koenig K, Tsatsanis KD, Volkmar FR** (2001). "Neurobiology and Genetics of Autism: A Developmental Perspective". In Burack JA, Charman T, Yirmiya N, Zelazo PR (eds.). *The development of autism: perspectives from theory and research*. Mahwah, N.J.: L. Erlbaum. pp. 73–92
- **Koyama T, Tachimori H, Osada H, Takeda T, Kurita H.** (2009). A Comparison of Special Talents in Children with Autism, Asperger's Disorder, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. "Autism".
- **Kumar, B., Prakash, A., Sewal, R. K., Medhi, B., & Modi, M.** (2012). Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacological Reports*, 64(6), 1291-1304.
- **Kundakovic, M., Gudsnuk, K., Herbstman, J. B., Tang, D., Perera, F. P., & Champagne, F. A.** (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(22), 6807-6813.
- **Lai, M. C., Lombardo, M. V., Auyeung, B., Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S.** (2015). *Sex/gender differences and autism: setting the scene for future research*. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(1), 11-24.

- **Lamy, M., & Erickson, C. A.** (2018). Pharmacological management of behavioral disturbances in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 48(10), 250-264.
- **Landa, R.** (2007). Early communication development and intervention for children with autism. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 13(1), 16-25.
- **Landa, R. J., Gross, A. L., Stuart, E. A., & Faherty, A.** (2013). Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: the first 3 years. *Child development*, 84(2), 429-442
- **Larsson, M., Weiss, B., Janson, S., Sundell, J., & Bornehag, C. G.** (2009). Associations between indoor environmental factors and parental-reported autistic spectrum disorders in children 6–8 years of age. *Neurotoxicology*, 30(5), 822-831.
- **Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M., & McLennan, J.** (1989). Autism diagnostic interview: a standardized investigator-based instrument. *Journal of autism and developmental disorders*, 19, 363-387.
- **Leblond, C. S., & Guillemot, V.** (2016). Génétique des troubles du spectre de l'autisme : perspectives et implications cliniques. *Médecine/Sciences*, 32 (3), 247-256.
- **Lee DO et al.** (2007). A Comparative Study of Repetitive Behaviors in Asperger's Disorder and High Functioning Autism. "Journal of Autism and Developmental Disorders".
- **Lefebvre, A., Beggiano, A., Bourgeron, T., & Toro, R.** (2015). Neuroanatomical diversity of corpus callosum and brain volume in autism: meta-analysis, analysis of the autism brain imaging data exchange project, and simulation. *Biological psychiatry*, 78(2), 126-134.
- **Lehnhardt, F. G., Gawronski, A., Volpert, K., Schilbach, L., Tepest, R., Huff, W., & Vogeley, K.** (2011). Autism spectrum disorders in adulthood: clinical and neuropsychological findings of Aspergers syndrome diagnosed late in life. *Fortschritte der Neurologie-psychiatrie*, 79(5), 290-297.
- **Leitner, Y.** (2014). The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children—what do we know?. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 268.

- **Levy, S. E.** (2009). DS Man dell, and R. T Schultz," . *Autism," The Lancet*, 374(9701), 1627-1638.
- **Li, J., Nguyen, L., Gleason, C., Lotspeich, L., Spiker, D., Risch, N., & Myers, R. M.** (2004). Lack of evidence for an association between WNT2 and RELN polymorphisms and autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 126(1), 51-57
- **Liu, F., Li J., Wu, F., Zheng, H., Peng, Q., Zhou, H.** (2019). Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*, 9(1), 43.
- **Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L.** (2017). What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466-474.
- **Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... & Rutter, M.** (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 30, 205-223.
- **Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... & Rutter, M.** (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 30, 205-223.
- **Losh, M., Adolphs, R., Poe, M. D., Couture, S., Penn, D., Baranek, G. T., & Piven, J.** (2009). Neuropsychological profile of autism and the broad autism phenotype. *Archives of general psychiatry*, 66(5), 518-526.
- **Mandy, W., & Lai, M. C.** (2016). Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), 271-292.
- **Marco, E. J., Hinkley, L. B., Hill, S. S., & Nagarajan, S. S.** (2011). Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. *Pediatric research*, 69(8), 48-54.

- **Marriage, S., Wolverton, A., & Marriage, K.** (2009). Autism spectrum disorder grown up: A chart review of adult functioning. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 18(4), 322.
- **Medina, J.J.** (2009). Fishing for genetic links in autism. *Psychiatr Times*, 26(3), Archived from the original on 2009-04-14. Retrieved 2009-07-03.
- **Medjkane F & Apter G.** (2014). Épigénétique et autisme. Entre inné et acquis: un espace de convergence. *L'information psychiatrique*, (9), 753-759.
- **Minshew, N. J.** (1996). Brief report: brain mechanisms in autism: functional and structural abnormalities. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 26(2).
- **NICE (National Institute for Health and Care Excellence)** (2011). Autism in under 19s: recognition, referral and diagnosis. Clinical guideline. London: NICE; 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg128/chapter/1recommendations>
- **O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M.** (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PloS one*, 12(5), e0175870.
- **O'Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., ... & Eichler, E. E.** (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485(7397), 246-250.
- **Ornoy, A., Reece, E. A., Pavlinkova, G., Kappen, C., & Miller, R. K.** (2015). Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(1), 53-72.
- **Osterling, J. A., Dawson, G., & Munson, J. A.** (2002). Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Development and psychopathology*, 14(2), 239-251.
- **Ozonoff, S., Iosif, A. M., Baguio, F., Cook, I. C., Hill, M. M., Hutman, T., ... & Young, G. S.** (2010). A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(3), 256-266.

- **Pantelis, C., Papadimitriou, G. N., Papiol, S., Parkhomenko, E., Pato, M. T., Paunio, T., ... & O'Donovan, M. C.** (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421-427.
- **Philippi, A., Roschmann, E., Tores, F., Lindenbaum, P., Benajou, A., Germain-Leclerc, L., ... & Hager, J.** (2005). Haplotypes in the gene encoding protein kinase c-beta (PRKCB1) on chromosome 16 are associated with autism. *Molecular Psychiatry*, *10*(10), 950–60.
- **Pinto, D., Alistair, T. P., ...&Catalina, B.** (2010). Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*, *466*, 368–372.
- **Portela, A., & Esteller, M.** (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, *28*(10), 1057-1068.
- **Powell, K.** (2004). Opening a window to the autistic brain. *PLoS biology*, *2*(8), e267..
- **Ramaswami, G., & Geschwind, D. H.** (2018). Facteurs génétiques dans les troubles du spectre de l'autisme. *Current Opinion in Genetics & Development*, *50*(5), 126-133.
- **Rao, M., & Gershon, M. D.** (2016). The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, *13*(9), 517-528.
- **Rapin, I., M.D.** (1997). Autism. *The New England Journal of Medicine*, *337*(2), 97-104.
- **Rattaz, C., Loubersac, J., Michelon, C., Geoffray, M. M., Picot, M. C., Munir, K., & Baghdadli, A.** (2022). Factors associated with age of diagnosis in children with autism spectrum disorders: Report from a French cohort. *Autism*, *26*(8), 2108-2116.
- **Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A.** (2009). Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, *6*(5), 306-314.
- **Robert, A.** (2018). *Syndrome de Rett: aspects médical et odontologique* (Doctoral dissertation).
- **Rogé, B.** (2022). Les troubles du sommeil dans l'autisme. *Enfance*, (4), 523-529.
- **Ronald, A., & Hoekstra, R. A.** (2011). Héritabilité de l'autisme et des traits autistiques. *Advances in Autism Research*, *10*(2), 108-117.

- **Rosen, B. N., Lee, B. K., Lee, N. L., Yang, Y., & Burstyn, I.** (2015). Maternal smoking and autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 45, 1689-1698.
- **Rosenberg, R. E., Law, J. K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W. E., & Law, P. A.** (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 163(10), 907-914.
- **Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., ... & Tartaglia, N.** (2012). Behavioral and social phenotypes in boys with 47, XYY syndrome or 47, XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 129(4), 769-778.
- **Roulet, F.I., Lai, J.K., Foster, J.A.** (2013). In utero exposure to valproic acid and autism--a current review of clinical and animal studies. *Neurotoxicology and Teratology*, 36, 47-56.
- **Russell, G., Stapley, S., Newlove-Delgado, T., Salmon, A., White, R., Warren, F., ... & Ford, T.** (2022). Time trends in autism diagnosis over 20 years: a UK population-based cohort study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63(6), 674-682.
- **Ruzzo, E.K., Perez-Cano, L., Yung, J., Wang, L.K., ... & Wall, D.P.** (2019). Inherited and de novo genetic risk for autism impacts shared networks. *Cell*, 178(4), 850-866.
- **Sahnoun, L., & Rosier, A.** (2012). Syndrome d'Asperger: les enjeux d'une disparition. *Psychiatrie; Sciences humaines; Neurosciences*, (1), 25-33.
- **Samuels, I.S., Saitta, S.C., Landreth, G.E.** (2009). MAP'ing CNS development and cognition: an ERKsome process. *Neuron*, 61(2), 160-7.
- **Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., ... & Devlin, B.** (2011). Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11. 23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, 70(5), 863-885.
- **Sandin, S., Hultman, C. M., Kolevzon, A., Gross, R., MacCabe, J. H., & Reichenberg, A.** (2012). Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(5), 477-486.

- **Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Hultman, C., Larsson, H., & Reichenberg, A.** (2017). The heritability of autism spectrum disorder. *Jama*, *318*(12), 1182-1184.
- **Scharf F, Palmer SE.** (2012). A Double-Edged Sword: Autism-Spectrum Traits Associated with Prodigious Talent on a True-False Cartoon Prediction Task. "Psychological Science".
- **Sealey, L. A., Hughes, B. W., Sriskanda, A. N., Guest, J. R., Gibson, A. D., Johnson-Williams, L., ... & Bagasra, O.** (2016). Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environment international*, *88*, 288-298.
- **Senat, M. V., & Deruelle, P.** (2016). Le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, *44*(4), 244-247.
- **Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G.** (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *47*(8), 921-929.
- **Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M. D., Philip, R., Gaur, S., & Lawrie, S. M.** (2008). Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European psychiatry*, *23*(4), 289-299.
- **Strom, S.P., Stone, J.L., Ten Bosch, J.R., Merriman, B., Cantor, R.M., Geschwind, D.H., Nelson, S.F.**(2010). High-density SNP association study of the 17q21 chromosomal region linked to autism identifies CACNA1G as a novel candidate gene. *Molecular Psychiatry*, *15*(10), 996–1005.
- **Sztainberg, Y., & Zoghbi, H. Y.** (2016). Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, *19*(11), 1408-1417.
- **Tang, S., Wang, Y., Gong, X., & Wang, G.** (2015). A meta-analysis of maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorder risk in offspring. *International journal of environmental research and public health*, *12*(9), 10418-10431.
- **Temudo, T., Oliveira, P., Santos, M., Dias, K., Vieira, J., Moreira, A., ... & Maciel, P.** (2007). Stereotypies in Rett syndrome: analysis of 83 patients with and without detected MECP2 mutations. *Neurology*, *68*(15), 1183-1187.

- **Thapar, A., Cooper, M., & Rutter, M.** (2017). Neurodevelopmental disorders. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 339-346.
- **Toh, M.C., Allen-Vercoe, E.** (2015). The human gut microbiota with reference to autism spectrum disorder: considering the whole as more than a sum of its parts. *Microb Ecol Health Dis*, 26, 26309.
- **Tohidpour, A., Morgun, A. V., Boitsova, E. B., Malinovskaya, N. A., Martynova, G. P., Khilazheva, E. D., ... & Salmina, A. B.** (2017). Neuroinflammation and infection: molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 276.
- **Tonus, A.** (2012, September). Syndrome d'Asperger: un diagnostic précoce dans une entité syndromique discutée?. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 170, No. 7, pp. 467-470). Elsevier Masson.
- **Vassos, E., Collier, D. A., Holden, S., Patch, C., Rujescu, D., St Clair, D., & Lewis, C. M.** (2010). Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. *Human molecular genetics*, 19(17), 3477-3481.
- **Vernes, S.C., Newbury, D.F., Abrahams, B.S., Winchester, L., Nicod, J., Groszer, M., ... & Fisher, S.E.**(2008). A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *The New England Journal of Medicine*, 359(22), 2337-45.
- **Virkud, Y. V., Todd, R. D., Abbacchi, A. M., Zhang, Y., & Constantino, J. N.** (2009). Familial aggregation of quantitative autistic traits in multiplex versus simplex autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150(3), 328-334.
- **Volkmar, F. R., Rogers, S. J., Paul, R., & Pelphrey, K. A. (Eds.).** (2014). *Handbook of autism and pervasive developmental disorders, volume 1: diagnosis, development, and brain mechanisms*. John Wiley & Sons.
- **Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., & State, M.** (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237-257.
- **Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, A., ... & Boufous, S.** (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years

lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet*, 388(10053), 1545-1602.

- **Wang, K., Zhang, H., Ma, D., Bucan, M., Glessner, J.T., Abrahams B.S.,... & Hakonarson, H.**(2009). "Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders". *Nature*, 459(7246), 528–33.
- **Warren, Z. E., Foss-Feig, J. H., Malesa, E. E., Lee, E. B., Taylor, J. L., Newsom, C. R., ... & Stone, W. L.** (2012). Neurocognitive and behavioral outcomes of younger siblings of children with autism spectrum disorder at age five. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42, 409-418.
- **Wasilewska, J., & Klukowski, M.** (2015). Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks—a possible new overlap syndrome. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 153-166.
- **Wermter, A. K., Kamp-Becker, I., Strauch, K., Schulte-Körne, G., & Remschmidt, H.** (2008). No evidence for involvement of genetic variants in the X-linked neuroligin genes NLGN3 and NLGN4X in probands with autism spectrum disorder on high functioning level. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147(4), 535-537.
- **Williams, T.A., Mars, A.E., Buyske, S.G., Stenroos, E.S., Wang, R., Factura-Santiago, M.F.** (2007). Risk of autistic disorder in affected offspring of mothers with a glutathione S-transferase P1 haplotype. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(4), 356–61.
- **Wittkowski, K.M., Sonakya, V., Bigio, B., Tonn, M.K., Shic, F., Ascano, M., ... & Simson, G.G.** (2014). A novel computational biostatistics approach implies impaired dephosphorylation of growth factor receptors as associated with severity of autism. *Translational Psychiatry* 4(1), e354.
- **Wu, S., Wu, F., Ding, Y., Hou, J., Bi, J., et Zhang, Z.** (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 135, 29–41.
- **Yang, Z., Matsumoto, A., Nakayama, K., Jimbo, E.F., Kojima, K., Nagata, K., Iwamoto, S., et Yamagata, T.** (2016). Circadian-relevant genes are highly polymorphic in autism spectrum disorder patients. *Brain and Development* 38, 91–99.

- **Yianni-Coudurier, C., Rattaz, C., & Baghdadli, A.** (2016). Facteurs liés à l'évolution des compétences adaptatives chez 77 jeunes enfants avec troubles du spectre autistique (TSA). *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 64(6), 367-375.
- **Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., ... & Elsabbagh, M.** (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research*, 15(5), 778-790.
- **Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., ... & Elsabbagh, M.** (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research*, 15(5), 778-790.
- **Zeribi, A.** (2018). Contribution différentielle des variations du nombre de copies aux troubles du spectre autistique et aux traits cognitifs.
- **Zhong, H., Serajee, F.J., Nabi, R., Huq, A.H.** (2003). No association between the EN2 gene and autistic disorder. *Journal of Medical Genetics*, 40(1), 4-4.
- **Zwaigenbaum, L., Brian, J. A., & Ip, A.** (2019). Le dépistage précoce du trouble du spectre de l'autisme chez les jeunes enfants. *Paediatrics & Child Health*, 24(7), 433-443.
- **Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P.** (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *International journal of developmental neuroscience*, 23(2-3), 143-152.

Annexes

Annexe 1: Critères selon DSM-V des TSA

DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder

Currently, or by history, must meet criteria A, B, C, and D

A. Persistent deficits in social communication and social interaction across contexts, not accounted for by general developmental delays, and manifest by all 3 of the following:

- 1. Deficits in social-emotional reciprocity**
- 2. Deficits in nonverbal communicative behaviors used for social interaction**
- 3. Deficits in developing and maintaining relationships**

B. Restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities as manifested by at least two of the following:

- 1. Stereotyped or repetitive speech, motor movements, or use of objects**
- 2. Excessive adherence to routines, ritualized patterns of verbal or nonverbal behavior, or excessive resistance to change**
- 3. Highly restricted, fixated interests that are abnormal in intensity or focus**
- 4. Hyper- or hypo-reactivity to sensory input or unusual interest in sensory aspects of environment;**

C. Symptoms must be present in early childhood (but may not become fully manifest until social demands exceed limited capacities)

D. Symptoms together limit and impair everyday functioning.

Annexe 2 : ICD-11 classification des TSA

ICD 11

- ▶ 6A02 Autism spectrum disorder
- ▶ 6A02.0 Autism spectrum disorder **without** disorder of intellectual development and with **mild or no** impairment of functional language
- ▶ 6A02.1 Autism spectrum disorder **with** disorder of intellectual development and with **mild or no** impairment of functional language
- ▶ 6A02.2 Autism spectrum disorder **without** disorder of intellectual development and **with impaired** functional language
- ▶ 6A02.3 Autism spectrum disorder **with** disorder of intellectual development and **with impaired** functional language
- ▶ 6A02.4 Autism spectrum disorder **without** disorder of intellectual development and with **absence of** functional language
- ▶ 6A02.5 Autism spectrum disorder **with** disorder of intellectual development and **with absence of** functional language
- ▶ 6A02.Y Other specified autism spectrum disorder
- ▶ 6A02.Z Autism spectrum disorder, unspecified

Annexe 3 : Questionnaire sur les troubles autistique :

1. Information générale :

-Numéro du dossier : Date :.....

-Service :.....

-Nom (facultatif) :..... Prénom(facultatif) :.....Sexe: masculin Féminin

-Date de naissance : Age :

-Origine (Région) :

-Niveau d'étude scolarisé : Oui Non

-Rang dans la fratrie : enfant unique

Ainé

Au milieu

Caet

-Age des parents à la naissance de l'enfant : La mère :

Le père :

2. La symptomatologie:

1. **Difficulté de communication social:**

- Difficulté avec la communication non verbale :

- Le contact visuel : Oui Non

- L'utilisation de gestes : Oui Non

- La compréhension des expressions faciales : Oui Non

- Développement retardé du langage parlé : Oui Non

-Age du début de langage

-Difficulté à initier et maintenir des conversations : Oui Non

2. Comportements restreints et répétitifs :

- Engagement dans des mouvements ou comportements répétitifs :

- Battre des mains : Oui Non

-Se balancer : Oui Non

-Répéter des phrases (écholalie) : Oui Non

- Résistance au changement ou insistance sur des habitudes statiques : Oui Non

- Le sujet est en détresse lorsque les routines sont perturbées : Oui Non

3. Sensibilités sensorielles :

- Hypersensibilité ou hyposensibilité aux stimuli sensoriels :

-Le bruit : Oui Non

-Les lumières :Oui Non

-Les textures : Oui Non

- Les odeurs : Oui Non

4. Différences intellectuelles et développementales :

- Niveaux variables de capacités intellectuelles et développementales :

- Un handicap intellectuel profond : Oui Non

- Des talents exceptionnels dans des domaines spécifiques (compétences savantes).

Oui Non

Si oui quel domaine

5- Comorbidités : Oui Non

Si oui lesquelles : -Asthme -Diabète -Convulsions épilepsie chronique X fragile
-Méningite virale -Patholog ORL -Patholog ophtalmiques -Terrain allergique
Antécédent de crise convulsive -Encéphalop thie métabolique

- Post vaccinale du ROR -Traumatisme crânien - Malformation rénale -Torticolis congénital -Trigonocephalie post exposition au valporate durant la grossesse -Autres

3. Antécédents familiaux :

- Consanguinité des parents : Oui Non
- Cas similaire de la famille : Oui Non Si oui le nombre :.....
- Des décès au sein de la famille : Oui Non

4. Suivre Clinique et prise en charge :

- Signe particulier à la naissance : Oui Non
- Le révélateur des symptômes en bas âge :
- Age du diagnostic :
- Moyen de diagnostic :
- Le test M-Chat : Oui Non
 - Analyses : Oui Non
 - Prise de sang IRM EEG Test biologique
- diagnostiqué par : - Neurologue : Oui Non
- Pédiopsychiatre :Oui Non
- Prise en charge : parents institution orthophoniste

5. déroulement de la grossesse :

- Grossesse suivie : Oui Non
- Complications durant la grossesse : Oui Non
- Si oui lesquelles.....
- Consommation de médicaments pendant la grossesse : Oui Non

Si oui Type de médicaments.....

6. Déroulement de l'accouchement :

-Complications durant l'accouchement : Oui Non

Si oui lesquelles.....

-Voie d'accouchement : Césarienne indication VB

-Complications pré- et périnatales (souffrance néonatale) : Oui Non

Si oui lesquelles.....

-Allaitement : Oui Non

-Vaccination : Oui Non

Annexe 4 : Formulaire de consentement libre et éclairer

Lisez avec attention le contenu de ce document. Ne signez ce document qu'après avoir lu et rempli toutes les parties.

Nous menons des recherches sur les troubles du spectre autistique (TSA) et souhaiterions inclure votre enfant à ces recherches. Avant de procéder à ça, nous aimerions vous fournir des informations sur l'étude et solliciter votre consentement pour y participer.

L'objectif des études biologiques sur le trouble du spectre autistique (TSA) est d'investiguer les mécanismes biologiques sous-jacents et les processus impliqués dans le développement et la manifestation du TSA. Ces études visent à identifier les facteurs neurologiques, physiologiques et génétiques qui contribuent à la condition, y compris les différences dans la structure et la fonction cérébrale. En comprenant les bases biologiques du TSA, on cherche à améliorer l'exactitude du diagnostic, à développer des interventions ciblées et des thérapies, et à améliorer ultimement la qualité de vie des personnes touchées par le TSA. De plus, les études biologiques peuvent révéler des biomarqueurs potentiels pour la détection précoce et l'intervention, ouvrant la voie à des approches personnalisées pour le traitement et le soutien du TSA.

Confidentialité :

Toutes les informations recueillies pendant l'étude seront conservées de manière confidentielle et stockées de manière sécurisée. Les données seront anonymes et analysées collectivement pour garantir la confidentialité. Seul le personnel de recherche autorisé aura accès aux données, et toute découverte publiée ne comprendra pas d'informations identifiables.

Il m'a clairement été précisé que je suis ENTIEREMENT LIBRE D'ACCEPTER OU DE REFUSER QUE MON ENFANT PARTICIPE A CETTE RECHERCHE.

Je certifie avoir compris l'objectif, et les modalités de cette étude. Je donne mon accord pour la participation à cette étude.

Je soussigné(e), Monsieur,.....certifie avoir reçu la note d'information concernant cette étude.

Signature

Résumés

Résumé

Les troubles du spectre autistique sont un ensemble de troubles neurodéveloppementaux caractérisé par des difficultés significatives dans la communication sociale, des comportements répétitifs et des intérêts restreints. En Algérie, ils sont de plus en plus reconnus, mais des défis importants subsistent en termes de diagnostic, de prise en charge et de sensibilisation, mais la prévalence exacte des TSA n'est pas encore bien documentée. L'objectif principal de notre travail est de mettre en évidence la répercussion de certains facteurs sur l'apparition et l'évolution de l'autisme.

Notre étude est une étude descriptive de type rétrospective portant sur 26 dossiers de cas présentant des troubles du spectre autistique. Les données ont été recueillies de différentes sources durant la période d'avril à mai 2024. Nous avons administré un questionnaire détaillé soigneusement élaboré pour recueillir une multitude d'informations pertinentes sur les autistes.

Les résultats de cette étude mettent en évidence la complexité et l'hétérogénéité des TSA. La plupart des patients sont des adolescents, et les hommes sont plus souvent affectés que les femmes. Les patients présentent diverses difficultés, notamment dans le contact visuel, l'utilisation des gestes, la compréhension des expressions faciales, le langage et le maintien des conversations. Les comportements répétitifs et les sensibilités sensorielles sont courants. En termes de capacités intellectuelles, certains patients ont un handicap profond, tandis que d'autres montrent des talents exceptionnels. La comorbidité avec d'autres conditions est fréquente, et une proportion notable des patients provient de couples consanguins. Des complications périnatales et des signes précoces de TSA dès la naissance sont également observés, ce qui souligne l'importance d'une approche intégrée et multidisciplinaire pour la recherche et la prise en charge des TSA.

Mots clés : Autisme, Trouble du spectre autistique, facteur de risque, Approche multidisciplinaire.

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) are a group of neurodevelopmental disorders characterized by significant difficulties in social communication, repetitive behaviors, and restricted interests. In Algeria, they are increasingly recognized, but significant challenges remain in terms of diagnosis, care, and awareness, and the exact prevalence of ASD is not yet well documented. The main objective of our work is to highlight the impact of certain factors on the onset and evolution of autism.

Our study is a descriptive, retrospective study involving 26 case files of individuals with autism spectrum disorders. Data were collected from various sources during the period from April to May 2024. We administered a carefully developed detailed questionnaire to gather a multitude of relevant information on the individuals with autism.

The results of this study highlight the complexity and heterogeneity of ASD. Most patients are adolescents, with males being more frequently affected than females. Patients exhibit various difficulties, including eye contact, the use of gestures, understanding facial expressions, language, and maintaining conversations. Repetitive behaviors and sensory sensitivities are common. In terms of intellectual abilities, some patients have profound disabilities, while others show exceptional talents. Comorbidity with other conditions is frequent, and a notable proportion of patients come from consanguineous couples. Perinatal complications and early signs of ASD from birth are also observed, underscoring the importance of an integrated and multidisciplinary approach for research and management of ASD.

Keywords: Autism, Autism Spectrum Disorder, Comorbidity, Consanguinity, multidisciplinary approach.

ملخص

اضطرابات طيف التوحد هي مجموعة من الاضطرابات العصبية النمائية التي تتميز بصعوبات كبيرة في التواصل الاجتماعي، والسلوكيات المتكررة، والاهتمامات المحدودة. في الجزائر، يتم التعرف عليها بشكل متزايد، لكن التحديات الكبيرة لا تزال قائمة من حيث التشخيص والرعاية والتوعية، ولم يتم توثيق مدى انتشار اضطرابات طيف التوحد بدقة بعد. الهدف الرئيسي من عملنا هو تسليط الضوء على تأثير بعض العوامل على ظهور وتطور التوحد.

دراستنا هي دراسة وصفية من نوع رجعي تتعلق بـ 26 ملف حالة لأفراد يعانون من اضطرابات طيف التوحد. تم جمع البيانات من مصادر مختلفة خلال الفترة من أبريل إلى مايو 2024. قمنا بإجراء استبيان مفصل تم تطويره بعناية لجمع مجموعة واسعة من المعلومات ذات الصلة عن الأفراد المصابين بالتوحد.

تظهر نتائج هذه الدراسة تعقيد وتنوع اضطرابات طيف التوحد. معظم المرضى هم من المراهقين، ويكون الذكور أكثر تأثراً من الإناث. يعاني المرضى من صعوبات متنوعة، بما في ذلك التواصل البصري، واستخدام الإيماءات، وفهم تعابير الوجه، واللغة، والحفاظ على المحادثات. السلوكيات المتكررة والحساسيات الحسية شائعة. من حيث القدرات العقلية، يعاني بعض المرضى من إعاقات عميقة، بينما يظهر آخرون مواهب استثنائية. يعتبر الترافق مع حالات أخرى أمراً شائعاً، ونسبة ملحوظة من المرضى ينحدرون من أزواج قرابة. تُلاحظ أيضاً مضاعفات فترة ما حول الولادة وعلامات مبكرة لاضطرابات طيف التوحد منذ الولادة، مما يبرز أهمية نهج متكامل ومتعدد التخصصات للبحث ورعاية اضطرابات طيف التوحد.

الكلمات المفتاحية: التوحد، اضطراب طيف التوحد، الأمراض المصاحبة، القرابة، النهج متعدد التخصصات

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : Hamioud Lina
Benhamama Djamel Abderahim

Les troubles du spectre autistique

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Résumé

Les troubles du spectre autistique sont un ensemble de troubles neurodéveloppementaux caractérisé par des difficultés significatives dans la communication sociale, des comportements répétitifs et des intérêts restreints. En Algérie, ils sont de plus en plus reconnus, mais des défis importants subsistent en termes de diagnostic, de prise en charge et de sensibilisation, mais la prévalence exacte des TSA n'est pas encore bien documentée. L'objectif principal de notre travail est de mettre en évidence la répercussion de certains facteurs sur l'apparition et l'évolution de l'autisme.

Notre étude est une étude descriptive de type rétrospective portant sur 26 dossiers de cas présentant des troubles du spectre autistique. Les données ont été recueillies de différentes sources durant la période d'avril à mai 2024. Nous avons administré un questionnaire détaillé soigneusement élaboré pour recueillir une multitude d'informations pertinentes sur les autistes.

Les résultats de cette étude mettent en évidence la complexité et l'hétérogénéité des TSA. La plupart des patients sont des adolescents, et les hommes sont plus souvent affectés que les femmes. Les patients présentent diverses difficultés, notamment dans le contact visuel, l'utilisation des gestes, la compréhension des expressions faciales, le langage et le maintien des conversations. Les comportements répétitifs et les sensibilités sensorielles sont courants. En termes de capacités intellectuelles, certains patients ont un handicap profond, tandis que d'autres montrent des talents exceptionnels. La comorbidité avec d'autres conditions est fréquente, et une proportion notable des patients provient de couples consanguins. Des complications périnatales et des signes précoces de TSA dès la naissance sont également observés, ce qui souligne l'importance d'une approche intégrée et multidisciplinaire pour la recherche et la prise en charge des TSA.

Mots-clefs : Autisme, Trouble du spectre autistique, Comorbidité Consanguinité, Approche multidisciplinaire

Laboratoires de recherche : laboratoire de(U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : Dr. Benhizia H. MC(A) - UConstantine1 Frères Mentouri.

Encadrant : Dr. Semmam O. MC(A) - UConstantine 1 Frères Mentouri.

Examineur(s) : Dr. Gherzouli R. MC(A) - UConstantine 1 Frères Mentouri.

