



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 : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Les facteurs de risques associés aux troubles autistiques

Présenté par : ZAROOUR Sonia

Le : 12/06/2024

MEROUANE Riam

Jury d'évaluation :

Présidente : BENHIZIA Hayet

(MCA-U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrante : GHARZOULI Razika

(MCA-U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : SEMMAME Ouarda

(MCA-U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2023 – 2024**

*Nous tenons tout d'abord à remercier
Dieu le tout puissant et miséricordieux,
qui nous a donné la force et la patience
d'accomplir ce modeste travail*

Remerciements

*Nous tenons à exprimer toute nous reconnaissance à notre chère encadrante Madame **G HARZOULI -FERTOUL Razika**, Maître de conférences A à l'Université des frères Mentouri Constantine, pour son aide, sa gentillesse, ses conseils, sa disponibilité, son professionnalisme et pour nous avoir encouragé et orienté tout au long de ce travail. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Dr BENHIZIA Hayet** et **Dr SEMAME Ouarda**, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nous exprimons toute notre profonde gratitude à :

*Mademoiselle **BAKA Djawhara** pour ses précieux conseils de tout ordre, sa disponibilité et sa contribution dans l'accomplissement de ce travail.*

*Mademoiselle **LACHEBI Ahlem** pour son aide pratique, son soutien moral et ses encouragements.*

Nous tenons à remercier chaleureusement tous les responsables et collaborateurs des institutions suivantes pour leur collaboration active et leur soutien crucial à la réalisation de notre travail : le Centre Psychopédagogique DAKSI 1, le Centre SAPHIR d'ALIMENDJELI, l'Association Wafa de BAB-ELKANTARA, l'Association AL-AMAL d'ELKHROUB, l'Association NOUR AL-YAKINE d'ALIMENDJELI de la Wilaya de Constantine, le Centre ESH en Psychiatrie, l'Orthophoniste HRAIK SAMIRA de la Wilaya de Mila, l'Association DAUPHINS d'HIPPONE de la Wilaya d'Annaba, ainsi que les mamans de la Wilaya de Batna qui nous ont aidés à distance via le Groupe en Ligne AUTISME EN ALGÉRIE.

Nous adressons également nos remerciements à tous nos chers professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études

Enfin, un grand merci à toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

Aux meilleurs parents aux monde, mon roi ZAROUR Ammar, ma reine ZAROUR Zohra

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez porté depuis mon enfance, et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

Que ce modeste travail soit l'accomplissement de tous les vœux que vous avez formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

À ma chère grande sœur Khadidja

Tu es une source inestimable de soutien et d'amour fraternel, je suis profondément reconnaissante pour ta présence dans ma vie. Je t'aime plus que tout, bien au-delà de ce que les mots peuvent exprimer.

À mon oncle extraordinaire ZAROUR Abdessalam

Je me sens vraiment bénie de t'avoir dans ma vie. Tu as toujours été celui qui a illuminé nos réunions de famille. Tes blagues et tes histoires nous rendent reconnaissants de faire partie de cette honorable famille. Que Dieu te procure bonne santé et longue vie.

À tous les membres de ma grande honorable famille ZAROUR, petits et grands

À mon cher binôme Riam

Merci de m'avoir soutenu et d'avoir été l'entente dont j'avais besoin.

À toutes mes chères copines

Rania, Dania, Nahla, Wafa, Sara, Chifa, Asma, Cheima, Selma, Rahma, Houda et Meriam,
Votre présence dans ma vie ajoute une richesse incomparable. Je vous en suis reconnaissante pour chaque instant passé ensemble.

Sonia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*A mes très chers parents **Ahmed** et **Soria**, qu'ils puissent être fiers de trouver dans ce modeste travail le résultat de longues années de sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de vous, puisse Dieu vous accorder longue vie afin que je puisse un jour vous combler de joie. Je vous aime tant.*

*À ma chère grand-mère **Khadidja**, source intarissable de sagesse et de tendresse, dont la présence illumine nos vies.*

*A la mémoire de mon grand-père défunt **Mohamed**, un homme exceptionnel, que ton âme repose en paix, que Dieu t'accueille dans son vaste paradis.*

*À ma très chère grande sœur **Meriem** ainsi qu'à ses adorables enfants, les précieux anges **Adem** et **Iline**, je souhaite exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien indéfectible, vos encouragements constants tout au long de mes études*

*A Mes deux adorables sœurs **Salima** et **Mayssam** et mon frère **Oussama**, aucun mot ne décrirait l'amour que j'ai toujours eu pour vous, vous me comblez au quotidien de votre affection, générosité et soutien.*

*A mes beaux-frères : **Rabeh**, merci d'être toujours là et Akram, notre nouveau membre de la famille, heureuse de te compter parmi nous.*

*À mes chères tantes **Saida** et **Nadia**, pour votre bienveillance.*

*À mes chères amies : **Feriel**, **Warda**, **Nada**, **hadil** et **Oula** pour leurs aides et leurs supports dans les moments difficiles.*

*Et enfin à mon très cher binôme **Sonia**, pour ton sérieux et ta bonne humeur.*

*Votre très chère **Riyam**.*

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Généralités sur les TSA

1. L'aperçu historique de l'autisme.....	3
2. La définition actuelle	5
3. L'évolution nosographique de l'autisme	5
3.1 Le DSM	6
3.2 La CIM	8
3.3 La CFTMEA.....	8
4. Les caractéristiques cliniques de l'autisme.....	10
4.1. Le déficit de communication sociale	10
4.1.1. Le déficit de langage verbal	10
4.1.2. L'utilisation atypique de la langue.....	10
4.1.3. Les difficultés à comprendre les nuances de la communication non verbale	11
4.2. Les difficultés dans les interactions sociales	11
4.2.1. Un manque d'intérêt ou des difficultés à établir des relations sociales.....	11
4.2.2. Des difficultés à reconnaître et comprendre les émotions des autres	11
4.2.3. Des échanges sociaux inappropriés ou maladroits.....	11
4.3. Les comportements restreints ou répétitifs	12
4.3.1. Les intérêts restreints et spécifiques	12
4.3.2. Les comportements répétitifs	12
4.3.3. La sensibilité sensorielle inhabituelle	12
4.3.4. Le besoin de routine et de structure	12

Chapitre II : Épidémiologie et Facteurs environnementaux associés aux TSA

1. L'épidémiologie.....	14
1.1. La prévalence.....	14
1.2. Le sexe-ratio	15
1.2.1. Le cerveau extrême masculin et l'effet protecteur féminin.....	15
1.2.2. Le phénotype autistique féminin	16
2. Les facteurs environnementaux	16
2.1. L'exposition prénatale aux toxines et polluants.....	16
2.2. L'alimentation et les carences nutritionnelles	17
2.3. Les infections et les inflammations prénatales.....	17
2.4. Les facteurs de risque prénataux et périnataux	18
2.4.1. L'âge parental avancé	18
2.4.2. Les complications obstétricales et périnatales.....	18
2.4.3. Les médicaments	18
2.4.4. Le stress maternel.....	18

Chapitre III : Approche génétique des TSA

I. L'implication des facteurs génétiques dans le trouble du spectre de l'autisme.....	19
1. L'héritabilité du trouble du spectre de l'autisme	19
I.1. Les étude de jumeaux.....	19
I.2. Les études familiales.....	19
2. Les causes génétiques connues du trouble du spectre de l'autisme	20
2.1. Les remaniements chromosomiques	20
2.2. Les syndromes génétiques	20
2.2. les syndromes métaboliques	23
3. La contribution des variants rares dans le trouble du spectre de l'autisme.....	25
3.1. Les variations du nombre de copies (CNVs)	25
3.2. Les variants de simple nucléotide (SNVs).....	29
4. Les gènes candidats associés aux troubles du spectre de l'autisme	30
4.1. Les gènes impliqués dans la régulation synaptique	30
4.2. Les gènes impliqués dans le développement du cerveau.....	32
4.3. Les gènes impliqués dans la communication neuronale	33

II.	L'implication des facteurs épigénétiques dans le trouble du spectre de l'autisme	33
1.	Les modifications de la méthylation de l'ADN	34
2.	La modification de l'acétylation des histones	34
3.	Les microARN (miARN)	35
4.	La longueur des télomères.....	35

Chapitre IV : Diagnostic et prise en charge

1.	Le diagnostic de l'autisme	36
1.1.	Le diagnostic clinique.....	36
1.1.1.	L'échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme, seconde Edition (ADOS-2)	36
1.1.2.	L'échelle d'évaluation de l'autisme chez l'enfant, seconde Edition (CARS2)	36
1.1.3.	Le questionnaire de communication sociale (SCQ).....	37
1.1.4.	Le checklist Modifiée pour l'autisme chez les tout-petits, révisée, avec suivi (M-CHAT-R/F).....	37
1.2.	Le diagnostic moléculaire.....	37
1.2.1.	L'analyse de microarray chromosomique (CMA).....	37
1.2.2.	Le séquençage de l'exome entier (WES)	38
1.2.3.	Le séquençage du génome entier (WGS).....	38
1.2.4.	Le séquençage de panel de gènes ciblés	38
1.2.5.	Les tests biochimiques	38
2.	La prise en charge	39
2.1.	Les interventions comportementales et éducatives	39
2.1.1.	L'analyse appliquée du comportement (ABA).....	39
2.1.2.	Le modèle de Denver	39
2.1.3.	La méthode d'éducation structurée pour enfants et adultes avec autisme (TEACCH)	39
2.1.4.	La thérapie d'échange et de développement (TED).....	40
2.3.	La thérapie cognitivo-comportementale (TCC)	40
2.3.	Les interventions développementales précoces	40
2.4.	La communication augmentative et alternative (CAA).....	40

2.5. Les interventions sensorielles	40
2.6. Les thérapies médicamenteuses	41
2.7. Le soutien familial et l'éducation des parents	41

Partie pratique

I. Patients et méthodes

1. Le cadre d'étude.....	42
2. La population étudiée.....	42
3. L'élaboration du questionnaire	44
3. L'analyse des données	44

II. Résultats et discussion

1. La répartition selon l'âge	45
2. La répartition selon le sexe	45
3. Le rang dans la fratrie	46
4. L'âge des parents à la naissance de l'enfant malade.....	47
5. Les premières inquiétudes des parents.....	48
6. Le niveau socioculturel des parents	49
7. Les premières inquiétudes des parents en fonction de leur niveau socioculturel	49
8. L'âge de diagnostic	50
9. Les jumeaux	51
10. Les antécédents familiaux	52
11. La consanguinité des parents d'enfants autistes	54
12. La corrélation entre les antécédents familiaux de troubles autistiques et la consanguinité.....	54
13. Les groupes sanguins	55
14. La fièvre maternelle prénatale.....	55
15. Le stress maternel prénatale	56
16. L'exposition au tabac pendant la grossesse.....	57
17. La voie d'accouchement.....	57

18. Les complications périnatales	58
19. L'asphyxie à la naissance	59
20. La corrélation entre les complications d'accouchement et l'asphyxie périnatale.....	60
21. Les comorbidités	61
22. L'arbre généalogique.....	62
Conclusion et perspectives	64
Références bibliographiques	64
Annexe	
Résumé	

Liste des abréviations

ACPA : Analyses par Puces à ADN (Array Comparative Genomic Hybridization).

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ADOS-2 : Autism Diagnostic Observation Schedule-Second Edition.

ADSL : Adénylosuccinate lyase.

APA : Association Américaine de Psychiatrie.

CAA : Communication Augmentative et Alternative.

CARS2 : Childhood Autism Rating Scale-Second Edition.

CCDS : Syndromes de Carence Cérébrale en Créatine.

CDC : Centers for Disease Control and Prevention.

CdLS : Syndrome de Cornelia de Lange.

CEM : Cerveau Extrême Masculin.

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

CFTMEA-R : Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent, Révisée.

CGH-array : Analyse Comparative d'Hybridation Génomique sur Puces (Comparative Genomic Hybridization array).

CIM : Classification Internationale des Maladies.

CMA : Analyse de Microarray Chromosomique.

CNVs : Variations du Nombre de Copies.

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux.

EPF : Effet Protecteur Féminin.

FT : Testostérone Fœtale.

FXS : Syndrome de l'X fragile.

HDAC : Histone désacétylase.

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.

LCRs : Régions à Faible Copie (Low Copy Repeats).

M-CHAT-R/F : Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PKU : Phénylcétonurie.

SCQ : Social Communication Questionnaire.

SLOS : Syndrome de Smith-Lemli-Opitz.

SNP : Polymorphisme de Simple Nucléotide.

SNV : Variant de Simple Nucléotide.

SPCD : Trouble de la Communication Sociale Pragmatique.

SSADHD : Déficience en Succinate Sémialdéhyde Déshydrogénase

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TEACCH : Méthode d'Éducation Structurée pour Enfants et Adultes avec Autisme

TED : Troubles Envahissants du Développement.

TED-NS : Trouble Envahissant du Développement Non Spécifié.

TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme.

TSC : Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

UVB : Ultraviolet B.

WES : Séquençage d'Exome Entier.

WGS : Séquençage du Génome Entier.

Liste des figures

N°. Figure	Nom de figure	Page
Figure 1	La prévalence de l'autisme de 1970 à 2020.	14
Figure 2	Les variants du nombre de copies (CNVs).	26
Figure 3	Le mécanisme de recombinaison allélique non homologue (NAHR).	27
Figure 4	La répartition des malades selon les tranches d'âge.	45
Figure 5	La répartition des patients selon le sexe.	45
Figure 6	La répartition des patients selon le rang dans la fratrie.	46
Figure 7	La répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants.	47
Figure 8	Les premières inquiétudes des parents en fonction de l'âge de leur enfant.	48
Figure 9	La répartition des parents selon le niveau socioculturel.	49
Figure 10	La corrélation entre le niveau socioculturel des parents et leurs premières inquiétudes.	49
Figure 11	La répartition des patients selon l'âge de diagnostic.	50
Figure 12	La répartition des enfants autistes selon le nombre de jumeaux.	51
Figure 13	La répartition des jumeaux autistes selon le nombre total des jumeaux	51
Figure 14	La répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels.	52
Figure 15	La répartition des parents d'enfants autistes selon la consanguinité.	54
Figure 16	La répartition selon les groupes sanguins.	55
Figure 17	L'incidence de la fièvre maternelle pendant la grossesse.	55
Figure 18	Le stress chez les mamans d'enfants autistes pendant la grossesse.	56
Figure 19	La répartition selon la consommation du tabac.	57
Figure 20	La voie d'accouchement.	57
Figure 21	La répartition des complications survenues pendant l'accouchement.	58
Figure 22	La répartition des patients selon asphyxie.	59
Figure 23	La corrélation entre les complications d'accouchement et l'asphyxie périnatale.	60
Figure 24	La répartition selon les comorbidités.	61
Figure 25	Arbre généalogique d'une famille algérienne	62

Liste des tableaux

N°. Tableau	Nom des tableaux	Page
Tableau I	Changements dans les critères des TSA du DSM-IV au DSM-V	7
Tableau II	Récapitulatif de l'évolution des catégories diagnostiques des TSA selon les classifications	9
Tableau III	Les signes précoces de l'autisme selon l'âge	13
Tableau IV	Autres syndromes génétiques pour lesquels les TSA sont une manifestation fréquente	23
Tableau V	Les CNV les plus fréquentes dans l'autisme	29
Tableau VI	Répartition des patients atteints de TSA par établissement affilié.	43

Introduction

Introduction

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des handicaps neurodéveloppementaux caractérisés par des déficits dans les interactions sociales et des comportements répétitifs et restreints, généralement détectés dès les trois premières années de vie (**Safwi, 2023 ; Voelker, 2024**).

Actuellement, ils représentent un défi majeur de santé publique, avec une prévalence en augmentation significative depuis les années 1970, atteignant désormais environ 1 à 2% (**Zhuang et al., 2024**). Cette augmentation est particulièrement marquée chez les garçons, où la prévalence est quatre fois supérieure à celle des filles (**Posar et Visconti, 2023**).

L'étiologie des TSA est multifactorielle, impliquant une interaction complexe entre les facteurs génétiques et environnementaux. Les preuves de la composante génétique incluent des anomalies chromosomiques, des syndromes génétiques tels que le syndrome de l'X fragile, et des variants rares tels que les CNV (variations du nombre de copies) et les SNV (variants nucléotidiques simples), ainsi que l'identification de plusieurs gènes candidats. En parallèle, des recherches suggèrent que plusieurs facteurs environnementaux comme les conditions pré et périnatales jouent un rôle dans le développement de ce trouble. Ces facteurs environnementaux peuvent influencer directement certains gènes de susceptibilité et provoquer des modifications épigénétiques qui augmentent le risque de TSA (**Wang et al., 2023 ; Al-Sarraj et al., 2024 ; Botelho et al., 2024 ; Zhuang et al., 2024**).

Le diagnostic des TSA repose sur une combinaison d'évaluations cliniques approfondies réalisées par des professionnels de santé qualifiés, qui utilisent les critères du Manuel diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM-5) ou de la Classification Internationale des Maladies (CIM-11), ainsi que des tests moléculaires comme l'analyse de Microarray Chromosomique (CMA), qui permettent d'identifier les caractéristiques cliniques et génétiques spécifiques (**Rodgaard et al., 2024 ; Abreu et al., 2024**).

Bien qu'il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique pour ces troubles, une prise en charge précoce est essentielle, principalement via des approches comportementales comme l'analyse du comportement appliquée (ABA), visant à améliorer le langage, les compétences cognitives, sensorielles, motrices, l'autonomie et l'interaction sociale (**Kalra et al., 2023 ; Chung et al., 2024**).

Introduction

Dans le cadre de notre recherche, nous avons pour objectif principal de réaliser une étude épidémiologique transversale descriptive sur les patients atteints d'autisme dans l'Est algérien. Cette étude vise à mieux comprendre la prévalence, les facteurs de risque et les caractéristiques spécifiques de ce trouble dans cette région. Nous prévoyons d'analyser divers facteurs (l'âge et le sexe des patients, le rang dans la fratrie, le niveau socioculturel des parents, les antécédents médicaux familiaux,...), afin de mettre en évidence l'impact de certains d'eux sur l'apparition et l'évolution ce trouble très compliqué.

Pour atteindre cet objectif, nous collectons des données variées sur les patients, que nous analyserons ensuite à l'aide des logiciels SPSS et Excel. En combinant ces données et en effectuant des analyses statistiques appropriées, nous chercherons à mieux comprendre les relations entre ces variables et l'autisme dans le but d'améliorer la compréhension de ce trouble et d'informer les politiques de santé publique ainsi que les pratiques cliniques visant à mieux prévenir, diagnostiquer et prendre en charge cette condition chez les jeunes enfants.

Chapitre I
Généralités sur les TSA

1. L'aperçu historique de l'autisme

Le terme « autisme », dérivé de l'allemand « autismus » et du grec « autos » qui signifie « soi-même » a connu plusieurs évolutions tout au long des décennies, passant d'une méconnaissance initiale à une reconnaissance plus approfondie et nuancée. Il a été introduit pour la première fois en 1911 par le psychiatre suisse Eugen Bleuler, pour décrire un symptôme des cas les plus graves de schizophrénie, un concept qu'il avait également créé. Selon lui la pensée autistique était caractérisée par le désir de l'enfant d'éviter les réalités insatisfaisantes et de les remplacer par des fantasmes et des hallucinations (**Tordjman, 2011**).

Toutefois, ce n'est qu'en 1943 que ce terme a été réintroduit par un pédopsychiatre américain d'origine austro-hongroise, Leo Kanner, dans le cadre d'un article définissant un trouble observé chez onze enfants (huit garçons et trois filles) âgés de 2 ans à 11 ans, rencontrés dans ses cliniques. Il a employé l'expression "autisme infantile précoce" pour décrire le tableau clinique de ces enfants, marqué par un retrait social, des comportements répétitifs et des difficultés de communication (**Kanner, 1943**).

Par ailleurs, Kanner a mis en évidence l'aspect inné de ce trouble, observant que ces enfants semblaient présenter des altérations du développement dès le plus jeune âge, avant même l'apparition du langage (**Kanner, 1943**), et il a proposé que l'autisme infantile précoce soit considéré comme une pathologie distincte, avec des critères d'identification différents de ceux de la schizophrénie infantile (**Beaulne, 2012**).

À la même période, en 1944, Hans Asperger, psychiatre autrichien, a décrit un syndrome semblable au syndrome autistique de Kanner mais sans retard significatif dans le développement cognitif, notamment sans retard de langage. Il a introduit le terme "autisme psychopathique" pour décrire cette condition (**Asperger, 1944**).

Le document d'Asperger, initialement publié en allemand, est peu diffusé, demeura largement méconnu jusqu'à ce que Uta Frith le traduise en anglais (**Asperger, 1944**), le rendant ainsi immédiatement accessible. Par la suite, ces idées furent diffusées plus largement par Lorna Wing en Grande-Bretagne (**Wing, 1997**).

Dans les années cinquante, Bruno Bettelheim, psychologue américain d'origine autrichienne, a influencé la perception de l'autisme en avançant la théorie psychanalytique selon laquelle ce trouble était principalement causé par des interactions familiales dysfonctionnelles,

en particulier des mères qui étaient froides et émotionnellement détachées (**Bettelheim,1967**). Cette perspective, souvent qualifiée de "théorie de la mère réfrigérateur", a été largement discréditée par la communauté scientifique en raison de son manque de preuves empiriques et de son caractère stigmatisant pour les familles d'enfants autistes (**Volkmar et Klin, 2005**).

En 1968, une étape majeure dans l'histoire de la psychiatrie a été franchie avec l'introduction du terme "autisme" dans la deuxième édition du DSM (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux). Dans cette édition, l'autisme a été initialement classifié comme une forme de schizophrénie infantile, reflétant les perceptions cliniques de l'époque (**American Psychiatric Association, 1968**).

Dans les années 1970, Rutter et Folstein ont réalisé une étude pionnière sur l'influence génétique dans l'autisme. Leur recherche, qui portait sur 21 paires de jumeaux, a révélé une forte implication génétique dans l'étiologie de l'autisme (**Folstein et Rutter, 1977**).

L'association américaine de psychiatrie (APA) a introduit l'autisme infantile dans DSM-III en 1980 après avoir reconnu cette condition comme une catégorie distincte (**de Giambattista et al., 2019**). Cette décision a également mis l'accent sur l'importance du développement précoce dans la compréhension et la prise en charge de ce trouble (**Bartak et Rutter, 1973**).

Cependant en 1994, le DSM-IV définissait principalement l'autisme comme un trouble envahissant du développement (TED), cela représente un changement important dans la conception de l'autisme comme un trouble du développement, plutôt que comme un trouble psychotique (**APA, 1994**).

Enfin en 2013, avec la publication du DSM-V, l'autisme a été reclassifié sous le terme de "trouble du spectre de l'autisme" (TSA), regroupant plusieurs diagnostics précédemment distincts. Cette redéfinition visait à mieux refléter la diversité des présentations cliniques de cette condition. La recherche sur les causes et les traitements de l'autisme a également progressé, mettant l'accent sur l'identification des facteurs génétiques, neurobiologiques et environnementaux contribuant au développement de ce trouble (**APA, 2013**).

2. La définition actuelle

Dans les classifications les plus récentes, notamment, la 5^{ème} édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) et la 11^{ème} édition de la classification internationale des maladies (CIM-11) (OMS, 2018), l'autisme est catégorisé dans les "troubles du neurodéveloppement". Ces troubles se caractérisent par des dysfonctionnements précoces dans les interactions sociales et des comportements et intérêts répétitifs altérés (KampBecker, 2024).

Selon les critères du DSM-5, l'autisme est défini par la présence d'une dyade autistique, comprenant deux aspects fondamentaux :

- Un déficit notable dans les capacités de communication et d'interaction sociale.
- Un caractère restreint et répétitif de certains comportements et intérêts.

Ces deux aspects doivent être observés pour poser le diagnostic d'autisme, selon les normes diagnostiques actuelles (APA, 2013).

Le DSM-5 a également établi trois niveaux de sévérité du TSA :

- **Niveau 1** : nécessitant un soutien.
- **Niveau 2** : nécessitant un soutien important.
- **Niveau 3** : nécessitant un soutien très important (Posar et Visconti, 2023).

D'autre part, selon la CIM-11, le trouble du spectre de l'autisme (TSA), se caractérise par trois principales caractéristiques :

- Des difficultés dans les interactions sociales et la communication.
- Des comportements restreints et répétitifs.
- Des symptômes entraînant une altération significative du fonctionnement dans différents aspects de la vie (KampBecker, 2024).

3. L'évolution nosographique de l'autisme

Le concept de l'autisme a subi plusieurs révisions au fil de l'histoire et des différentes classifications, impliquant à la fois son évolution synchronique et les entités nosologiques qu'il peut englober ou auxquelles il peut être associé (Tordjmane, 2011). Actuellement, le diagnostic de l'autisme repose sur trois échelles de classification basées sur une description comportementale des troubles, à savoir (Rogé, 2022) :

3.1 Le DSM

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), publié par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), est une référence essentielle qui classe et catégorise les critères diagnostiques et les recherches statistiques sur les troubles mentaux spécifiques (**Dupré et Spano, 2023**). L'autisme est apparu pour la première fois dans la troisième version du DSM, qui a été révisée en 1987 pour affiner de nombreux critères et syndromes. Dans la version révisée suivante, le DSM-IV (4^{ème} édition), publiée en 2000, l'autisme a été inclus dans la catégorie des troubles envahissants du développement (TED) (**Paquet et al., 2003**).

Basé sur le DSM-IV et des décennies de recherche, le DSM-V marque un changement important dans la conceptualisation de l'autisme, passant d'un système diagnostique multi-catégoriel à un diagnostic unique basé sur plusieurs dimensions (**Rosen et al., 2021**).

Les sous-catégories diagnostiques du DSM-IV (trouble autistique, syndrome d'Asperger, trouble envahissant du développement non spécifié (TED-NS), syndrome de Rett et trouble désintégratif de l'enfance), regroupées sous la classification des Troubles Envahissants du Développement (TED), ont été remplacées dans le DSM-V par la catégorie générale « Trouble du spectre autistique » (TSA) (**Rosen et al., 2021**).

Contrairement au DSM-IV, le syndrome de Rett a été retiré de la catégorie du TSA dans le DSM-V et est désormais considéré comme un trouble neurologique distinct. De plus, un trouble de la communication sociale (pragmatique) a été établi pour ceux qui présentent des difficultés en matière de communication sociale sans les comportements répétitifs et restreints caractéristiques du TSA. En outre, des descripteurs de niveau de sévérité ont été ajoutés pour aider à évaluer le niveau de soutien nécessaire à une personne atteinte de TSA (**Hodges et al., 2020**).

Cette transition était motivée par plusieurs facteurs, notamment la variabilité des symptômes des TSA au sein des sous-groupes diagnostiques similaires, une faible capacité prédictive des sous-catégories sur les résultats ultérieurs, un manque de clarté diagnostique et des restrictions sur l'éligibilité au traitement basées sur les sous-types (**Rosen et al., 2021**).

Un tableau comparatif des changements dans les critères des TSA du DSM-IV au DSM-V est présenté ci-dessous, fournissant une perspective détaillée sur les ajustements effectués :

Tableau I : Changements dans les critères des TSA du DSM-IV au DSM-V (Hodges *et al.*, 2020).

Changements	DSM-IV	DSM-5
Emplacement dans le manuel	Troubles généralement diagnostiqués pour la première fois dans la petite enfance l'enfance ou l'adolescence	Trouble de neurodéveloppement
Sous-critères	3 sous-critères	2 sous-critères
	Altération qualitative de l'interaction sociale	Modèles persistants dans la communication sociale et l'interaction sociale dans de multiples contextes
	Altérations qualitatives de la communication	
	Modèles restreints de comportement, d'intérêts et d'activités répétitives et stéréotypées	Intérêts restreints et répétitifs de comportement, d'intérêts ou d'activités
Nécessaire pour diagnostiquer	Triade : 3/3 des critères diagnostiques doivent être respectés	Dyade : 2/2 critères diagnostiques doivent être respectés
Âge d'apparition des symptômes	Apparition avant l'âge de 3 ans	Au début de la période de développement, mais peuvent ne pas se manifester jusqu'à ce que les exigences sociales dépassent les capacités limitées ou puissent être masquées par des stratégies apprises
Pas mieux expliqué par symptômes sensoriels	Trouble de Rett ou trouble désintégratif de l'enfance	SPCD (Social, Pragmatic Communication Disorder)
Symptômes sensoriels	Non abordé	Les symptômes sensoriels sont un nouveau critère introduit dans le DSM-5 sous les sous-critères de comportement, d'intérêts ou d'activités restreints et répétitifs.

3.2 La CIM

La classification internationale des maladies, 10e édition (CIM-10), publiée en 1992 par l'organisation Mondiale de la Santé (OMS), inclut une catégorie spécifique pour les TSA, les classant parmi les troubles envahissants du développement (TED). Conformément à cette classification, l'autisme est considéré comme un handicap plutôt qu'une maladie (**World Health Organization, 1992**).

La dernière version de cette classification (CIM-11), publiée par l'OMS en 2018 et entrée en vigueur en janvier 2022, marque la première révision majeure de la classification depuis 30 ans (**Gaebel et al., 2024**), elle reconnaît le TSA comme un trouble neurodéveloppemental, soulignant son origine multifactorielle qui implique à la fois des facteurs génétiques et environnementaux dans son développement (**Greaves et al., 2022**).

La CIM-11, étroitement alignée sur le diagnostic de TSA du DSM-5, abandonne les catégories traditionnelles telles que l'autisme infantile, l'autisme atypique et le syndrome d'Asperger, au profit d'un spectre global de l'autisme. Tout d'abord, elle exige que les symptômes du TSA se manifestent au cours de la période de développement, généralement dans la petite enfance. Cependant, elle reconnaît également que les caractéristiques typiques du TSA peuvent ne pas se manifester pleinement avant que les exigences sociales ne dépassent les capacités limitées de l'individu, ce qui peut se produire plus tard dans la vie, comme au début de l'adolescence ou parfois à l'âge adulte (**Bach et al., 2023**).

3.3 La CFTMEA

La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'Adolescent (CFTMEA), publiée en 1988, maintient l'appellation de psychoses infantiles pour les troubles envahissants du développement (TED), elle affirme l'importance d'une démarche clinique et psychopathologique s'appuyant sur les approches psycho-dynamiques (**Sauvage, 2012**).

Comme toutes les classifications, la CFTMTEA a connu plusieurs révisions, sa deuxième version est apparue en 2000, suivie de la cinquième en 2012, qui a précisé davantage les correspondances avec la CIM-10 (**Garrabé, 2013**). Actuellement sa dernière révision publiée en 2020 examine l'autisme en tant que TSA, mettant en évidence les difficultés persistantes dans les interactions sociales et la communication propres à ce trouble. Ce changement reflète une approche plus scientifique et physiologique, abandonnant les approches psycho-dynamiques précédentes (**Misès et al., 2020**).

Tableau II : Récapitulatif de l'évolution des catégories diagnostiques des TSA selon les classifications (WHO, 1992 ; Misès, 2012 ; Silleresi *et al.*, 2020 ; Rosen *et al.*, 2021).

Repères chronologiques	Catégorie diagnostique	Sous catégories
1992	CIM-10 : Troubles Envahissants du Développement (TED)	<ul style="list-style-type: none"> • Autisme infantile • Autisme atypique • Syndrome d'Asperger • TED non spécifiés • Syndrome de Rett • Autres troubles désintégratifs de l'enfance • Troubles hyperactifs avec retard mental et stéréotypies
2000	DSM-IV : Troubles Envahissants du Développement (TED)	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble autistique • Syndrome d'Asperger • TED non spécifié • Syndrome de Rett • Troubles désintégratifs de l'enfance
2012	CFTMEA-R : PSYCHOSES/TED	<ul style="list-style-type: none"> • Autisme infantile précoce type Kanner • Autres formes de l'autisme • Psychose précoce déficitaire • Syndrome d'Asperger • Dytsharmonie psychotique • Retard mental avec troubles autistiques ou psychotiques • Troubles désintégratifs de l'enfance • Autres psychoses précoces ou autres TED non spécifiés
2013	DSM-V : Trouble du Spectre Autistique (TSA)	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble autistique • Syndrome d'Asperger • Troubles désintégratifs de l'enfance • TED non spécifiés
2018	CIM-11 : Trouble du Spectre Autistique (TSA)	<ul style="list-style-type: none"> • TSA sans/avec trouble du développement intellectuel/fonctionnel et avec un langage fonctionnel léger ou inexistant. • TSA sans/avec trouble du développement intellectuel/fonctionnel et avec un langage fonctionnel altéré.

4. Les caractéristiques cliniques de l'autisme

4.1. Le déficit de communication sociale

4.1.1. Le déficit de langage verbal

Les individus atteints de TSA peuvent présenter différents types de déficits en matière de langage verbal, notamment :

- **Un retard dans le développement du langage verbal**

Il est possible que certaines personnes atteintes de TSA présentent un retard dans l'acquisition du langage verbal. Cela signifie qu'elles sont plus tard en mesure de parler que leurs pairs neurotypiques (Naigles, 2013).

- **Une absence de langage verbal**

Certaines personnes atteintes de TSA ne développent jamais de langage verbal fonctionnel. Dans ces cas, elles peuvent recourir à des technologies d'assistance à la communication, des gestes, des images ou des systèmes de communication alternatifs et augmentatifs (CAA). Cette condition peut résulter d'une combinaison de facteurs tels que des déficits dans le développement cognitif, des difficultés sensorielles ou des problèmes de coordination motrice nécessaires à la production du langage (Brignell *et al.*, 2018).

- ✓ **Une limitation du langage verbal acquis**

Même après avoir acquis la parole, certains autistes peuvent encore rencontrer des obstacles dans l'usage du vocabulaire, de la grammaire et dans la compréhension. Ils peuvent éprouver des difficultés à utiliser le langage de manière souple et appropriée dans différentes situations sociales, ce qui peut affecter leurs interactions sociales et leur capacité à résoudre des problèmes (Howlin, 2003).

4.1.2. L'utilisation atypique de la langue

- **L'écholalie**

L'écholalie est un phénomène courant observé chez les personnes atteintes de TSA, caractérisé par la répétition de mots ou de phrases précédemment entendues. On distingue deux formes principales :

✓ **Écholalie immédiate**

La personne répète immédiatement ce qu'elle vient d'entendre, parfois de manière mécanique et déconnectée du contexte (**Beaud, 2010**).

✓ **Écholalie retardée**

Certains autistes répètent des mots ou des phrases qu'ils ont entendus précédemment, mais pas nécessairement dans le même contexte ou immédiatement après les avoir entendus. La fréquence, l'intensité et la fonction de ce comportement varient considérablement d'une personne à l'autre. Chez certains, cette répétition peut être temporaire et diminuer avec le temps ou suite à une intervention adaptée, tandis que chez d'autres, elle peut persister à long terme (**Beaud, 2010**).

4.1.3 Les difficultés à comprendre les nuances de la communication non verbale

Les individus atteints de TSA éprouvent des difficultés à interpréter et utiliser les signaux non verbaux dans les interactions sociales. Cela inclut la compréhension des expressions faciales, des gestes, du contact visuel et du langage corporel. Ils ont également du mal à saisir les nuances de la communication sociale, telles que le timing pour sourire ou établir un contact visuel. Ces difficultés peuvent entraîner des malentendus dans les interactions sociales, mais avec un soutien approprié, les compétences sociales et la compréhension des signaux non verbaux peuvent être améliorées (**Poirier et Gaucher, 2009**).

4.2. Les difficultés dans les interactions sociales

4.2.1. Un manque d'intérêt ou des difficultés à établir des relations sociales

Certaines personnes souffrant de TSA peuvent avoir une préférence pour la solitude et rencontrer des difficultés à saisir les normes sociales (**Khalil et al., 2018**).

4.2.2. Des difficultés à reconnaître et comprendre les émotions des autres

Il est possible que les individus atteints de TSA rencontrent des problèmes pour différencier les expressions faciales et exprimer leurs propres émotions de manière appropriée (**Khalil et al., 2018**).

4.2.3. Des échanges sociaux inappropriés ou maladroits

Il est possible aussi qu'ils rencontrent des problèmes pour saisir les règles sociales implicites et répondre de manière adéquate aux émotions des autres (**Khalil et al., 2018**).

4.3. Les comportements restreints ou répétitifs

4.3.1 Les intérêts restreints et spécifiques

Les personnes atteintes de TSA peuvent développer des intérêts très spécifiques et obsessionnels pour des sujets particuliers, souvent à un niveau de fascination intense ou inhabituel. Ces intérêts spécifiques, parfois qualifiés d'intérêts restreints, sont des traits fréquents chez de nombreuses personnes autistes et peuvent se manifester de diverses manières (**Sanchack et Thomas, 2016**).

4.3.2. Les comportements répétitifs

Les comportements répétitifs sont fréquents chez les individus atteints de TSA. Ces comportements incluent le balancement du corps, les mouvements des mains ou encore l'alignement d'objets. Ils peuvent être utilisés par les personnes autistes comme moyen de se calmer ou de se stimuler (**Comparan-Meza et al., 2021**).

4.3.3. La sensibilité sensorielle inhabituelle

Les individus souffrant de TSA peuvent présenter une sensibilité sensorielle atypique, se manifestant par une hypersensibilité ou une hyposensibilité à divers stimuli sensoriels comme la lumière, le son, le toucher, et autres. Ces réactions sensorielles inhabituelles peuvent susciter des réponses intenses face aux stimulations sensorielles habituelles de la vie quotidienne (**Ward et al., 2017**).

4.3.4. Le besoin de routine et de structure

Les personnes atteintes de TSA ont souvent un fort besoin de routine et de structure dans leur vie quotidienne. La prévisibilité et la régularité leur procurent du réconfort et de la sécurité. Ils peuvent rencontrer des difficultés à s'adapter aux changements imprévus ou aux nouvelles circonstances. Les changements dans leur routine habituelle peuvent être stressants et engendrer de l'anxiété ou des comportements de défense (**Maffre, T. 2019**).

Au-delà des caractéristiques cliniques établies, la détection précoce de l'autisme repose sur l'identification des signes précoces d'alerte. Ces indices peuvent se manifester dès les premiers mois de la vie et sont essentiels pour diagnostiquer et intervenir précocement auprès des enfants sur le spectre de l'autisme (**Okoye et al., 2023**). Voici un aperçu de ces signes, triés par tranche d'âge, présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Les signes précoces de l'autisme selon l'âge (Okoye *et al.*, 2023).

Âge (Mois)	Signes précoces de l'autisme
9	• Absence de contact visuel soutenu ; absence de réponse au nom.
12	• Absence de participation aux jeux interactifs simples ; gestes limités comme dire au revoir en agitant la main.
15	• Incapacité à partager ses intérêts avec les autres.
18	• Absence de désignation d'un objet intéressant.
24	• Absence de conscience ou d'empathie envers les autres sont blessés ou contrariés
36	• Absence d'observation ou de volonté de jouer avec d'autres enfants.
48	• Absence de participation à des jeux de rôle.
60	• Absence de chant, de danse, ou d'activités de performance.

Chapitre II
Épidémiologie et Facteurs
environnementaux associés
aux TSA

1. L'épidémiologie

1.1. La prévalence

Les premières études sur la prévalence de l'autisme dans les années 1960 et 1970 en Europe et aux États-Unis ont indiqué des taux allant de 2 à 4 pour 10 000 enfants, le classant ainsi comme un trouble rare (Leow *et al.*, 2024). Cependant, depuis lors, sa prévalence n'a cessé d'augmenter. Par exemple, aux États-Unis, entre 2000 et 2018, les estimations chez les enfants de 8 ans ont montré une progression significative, passant de 6,7 pour 1 000 (un sur 150) à 23,0 pour 1 000 (un sur 44) (Maenner *et al.*, 2021).

Le dernier rapport des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) en 2023, basé sur des données de 2020, révèle une augmentation spectaculaire des cas diagnostiqués, avec des taux actuels atteignant 27,6 pour 1 000 enfants, soit un enfant sur 36. Cette prévalence est 317 % plus élevée que celle de 2000 (Fig.1) (Maenner *et al.*, 2023).

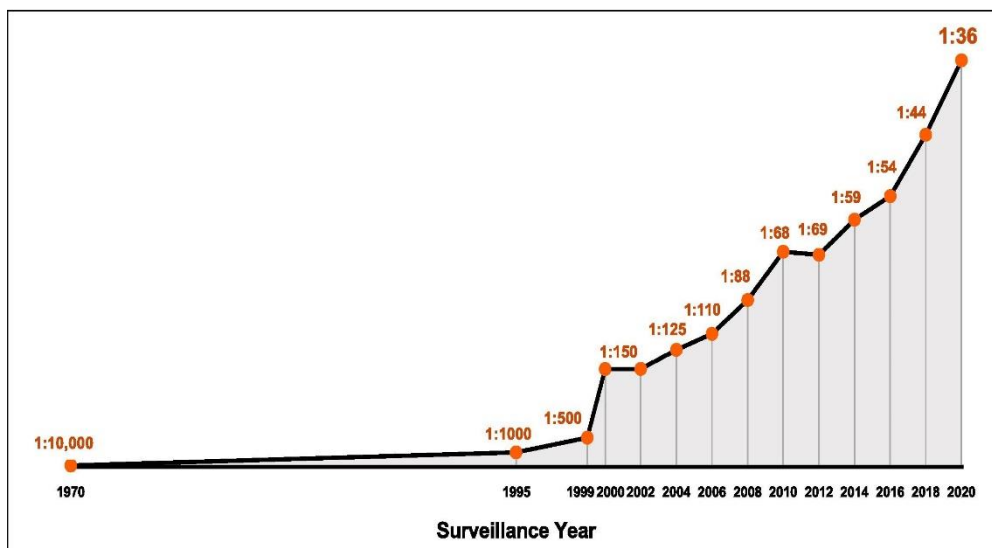


Figure 01 : La prévalence de l'autisme de 1970 à 2020 (Leow *et al.*, 2024).

L'estimation moyenne mondiale indique que le TSA affecte 1 enfant sur 100, selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Toutefois, cette moyenne peut varier considérablement d'une étude à l'autre (WHO, 2023).

En Algérie, le ministère de la solidarité nationale estime qu'il pourrait y avoir plus de 450 000 autistes dans le pays (Autisme Algérie, 2021).

Ces variations dans les estimations de la prévalence de l'autisme au fil du temps ne semblent pas être dues à une augmentation réelle de sa fréquence, mais plutôt à des

changements dans les méthodes diagnostiques, les protocoles de recherche et la qualité des études. De plus, l'amélioration de l'accès aux services de diagnostic et d'intervention, ainsi que la sensibilisation accrue à l'autisme parmi les professionnels et le public, ont également contribué à ces variations (Salari *et al.*, 2022 ; Talantseva *et al.*, 2023).

Outre les tendances temporelles, d'autres facteurs tels que la région géographique, le niveau de revenu du pays, le design de l'étude, les critères diagnostiques et les caractéristiques socio-démographiques influent sur la prévalence de l'autisme. Cette complexité rend difficile l'obtention d'une estimation fiable et globale de sa prévalence mondiale (Zedain *et al.*, 2022).

1.2. Le sexe-ratio

Les études épidémiologiques montrent constamment une prévalence plus élevée des TSA chez les garçons par rapport aux filles, avec un ratio généralement accepté de quatre garçons pour une fille (Hwang *et al.*, 2024 ; Di Vara *et al.*, 2024). Cependant, ce ratio peut varier en fonction du quotient intellectuel (QI) et de l'âge. Par exemple, il est d'environ 2 garçons pour 1 fille chez les TSA avec déficience intellectuelle (DI), tandis qu'il peut aller jusqu'à 11 garçons pour 1 fille chez ceux sans DI. De même, il atteint près de 5 garçons pour 1 fille chez les enfants et adolescents, mais descend à environ 2 garçons pour 1 fille chez les adultes (De Giambattista *et al.*, 2021).

L'hypothèse selon laquelle ce biais masculin est expliqué a motivé d'importantes théories sur la nature et l'étiologie des TSA, notamment le cerveau extrême masculin (CEM), l'effet protecteur féminin (EPF) et les théories du phénotype autistique féminin (Napolitano *et al.*, 2022).

1.2.1. Le cerveau extrême masculin et l'effet protecteur féminin

Le CEM propose que les TSA représentent un extrême du profil cognitif masculin normal, caractérisé par des traits tels qu'une forte systématisation et une faible empathie (Napolitano *et al.*, 2022). Ces caractéristiques sont pensées être liées à des niveaux élevés de testostérone fœtale (FT) et à d'autres facteurs neurobiologiques, génétiques et sociaux. En résumé, cette théorie associe les TSA à des schémas de développement cérébral typiquement masculins (Xiong *et al.*, 2020).

En revanche, l'EPF suppose que les femmes pourraient avoir un seuil génétique plus élevé pour développer l'autisme, en raison de facteurs génétiques, tels que la variation du nombre de

copies (De Giambattista *et al.*, 2021), ainsi que des facteurs hormonaux comme les œstrogènes, qui pourraient offrir des effets neuroprotecteurs contre les TSA. Ce phénomène pourrait être attribué à la redondance génétique due à la présence de deux chromosomes X chez les femmes qui les rend moins sensibles aux anomalies génétiques, contrairement aux hommes XY (Leow *et al.*, 2024).

1.2.2. Le phénotype autistique féminin

L'intérêt croissant pour la recherche sur le TSA chez les filles reconnaît que celles-ci peuvent présenter des profils cognitifs et comportementaux différents de ceux des garçons. Cette distinction, combinée à leur capacité à camoufler efficacement les traits autistiques, complique l'identification du TSA, entraînant souvent un sous-diagnostic ou un diagnostic erroné (Leow *et al.*, 2024). De plus, elles présentent souvent moins de comportements répétitifs et stéréotypés, ainsi qu'une meilleure adaptation sociale et verbale, ce qui rend le repérage des symptômes plus difficile. En conséquence, les filles atteintes de TSA sont généralement diagnostiquées plus tardivement que les garçons (Ochoa-Lubinoff *et al.*, 2023).

2. Les facteurs environnementaux

De nombreuses études épidémiologiques ont identifié plusieurs facteurs de risque qui, pris individuellement, ne suffisent pas à causer l'autisme. Cependant, lorsque ces facteurs sont associés à un environnement génétique particulier, ils peuvent contribuer à l'apparition de symptômes autistiques ou accroître le risque de développer un TSA (Yenkoyan *et al.*, 2024 ; Maroon *et al.*, 2024).

2.1. L'exposition prénatale aux toxines et polluants

a. L'exposition aux métaux lourds

L'exposition prénatale aux métaux lourds, notamment au cadmium et au mercure, peut nuire au développement fœtal, entraînant des altérations neurodéveloppementales et comportementales associées à l'apparition du TSA (Ramazani *et al.*, 2024).

b. L'exposition aux pesticides

Les pesticides organochlorés et organophosphatés peuvent perturber le développement neurologique pendant la grossesse en traversant la barrière placentaire et en altérant le développement fœtal. Leur exposition est associée à des modifications de la neurotransmission et est considérée comme un facteur de risque pour les TSA (Botelho *et al.*, 2024).

c. L'exposition aux polluants atmosphériques

De nombreuses études soulignent que l'exposition à la pollution atmosphérique pendant la période prénatale, augmente considérablement le risque de TSA, surtout chez les garçons. Cette exposition déclenche des processus inflammatoires et de stress oxydatif qui perturbent le développement du système nerveux central. Ces mécanismes incluent une suractivation du système immunitaire et une altération de la fonction microgliale, ce qui perturbe la formation des circuits neuronaux pendant la période de développement fœtal (**Botelho et al., 2024 ; Amnuaylojaroen et al., 2024**).

2.2. L'alimentation et les carences nutritionnelles

Certains nutriments, tels que l'acide folique, sont associés à un risque accru de TSA pendant la grossesse, soulignant l'importance d'une alimentation équilibrée pour favoriser le développement neurodéveloppemental de l'enfant (**Jiang et al., 2024**). Les carences nutritionnelles au cours des premières années de vie peuvent également influencer ce développement, notamment une alimentation déséquilibrée riche en sucres et en graisses saturées (**Alkhalidy et al., 2021**).

De plus, La carence en vitamine D pendant la grossesse est un facteur de risque majeur associé aux TSA. Les régions avec une faible exposition à la lumière UVB, nécessaire à la production de vitamine D par la peau, ont une prévalence plus élevée de ces trouble (**Botelho et al., 2024**). En outre, une étude récente suggère que les autistes ont souvent des niveaux de vitamine D inférieurs, ce qui pourrait accroître le risque chez ceux qui sont génétiquement prédisposés (**Mansour et al., 2024**).

2.3. Les infections et les inflammations prénatales

Les infections saisonnières et virales, telles que la grippe et la rubéole, sont associées à un risque accru de TSA, surtout lorsqu'elles surviennent pendant des périodes critiques du développement fœtal (**Botsas et al., 2023**). Ces infections peuvent entraîner des réponses inflammatoires et des perturbations du développement cérébral du nourrisson (**Hope et al., 2024**). De même, une étude récente a démontré que l'infection par le virus Zika, qui est capable de franchir la barrière placentaire, perturbe l'homéostasie synaptique, augmentant ainsi la prédisposition des individus exposés au développement de comportements autistiques (**Ohki et al., 2024**).

2.4. Les facteurs de risque prénataux et périnataux

2.4.1. L'âge parental avancé

L'âge avancé des parents, en particulier celui du père, a été lié à une probabilité plus élevée de développer un TSA. Un âge parental plus élevé est associé à une augmentation de la fréquence des mutations de novo (nouvelles mutations génétiques qui apparaissent chez l'enfant mais ne sont pas présentes chez les parents) (Liang *et al.*, 2021).

2.4.2. Les complications obstétricales et périnatales

La recherche périnatale s'est concentrée sur les risques associés, à des complications lors de l'accouchement, comme les naissances prématurées, les césariennes, et la détresse fœtale, l'hémorragie post-partum et le travail prolongé. De même, les études sur les nouveau-nés ont porté sur la détresse néonatale, incluant notamment le faible poids à la naissance, l'asphyxie à la naissance (manque d'oxygène), les infections, l'épilepsie, les complications néonatales et la jaunisse (Mahboub *et al.*, 2023 ; Hisle-Gorman *et al.*, 2018).

2.4.3. Les médicaments

Certains médicaments utilisés pendant la grossesse ont été liés au développement du TSA. Il s'agit notamment de l'acide valproïque, la thalidomide, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et l'acétaminophène (paracétamol) (Botelho *et al.*, 2024).

2.4.4. Le stress maternel

Le stress maternel intense ou chronique pendant la grossesse est un facteur de risque potentiel pour le développement des TSA chez les enfants. Cette association peut s'expliquer par plusieurs mécanismes. D'une part, le stress perturbe les fonctions du placenta, ce qui entraîne une absorption accrue de cortisol, l'hormone du stress, par le fœtus. D'autre part, il peut influencer le système immunitaire de la mère, ce qui a des répercussions sur le fœtus. De plus, le stress induit une vasoconstriction, limitant ainsi la circulation sanguine dans le placenta et réduisant les apports en nutriments et en oxygène pour le bébé (Lautarescu *et al.*, 2020).

Chapitre III
Approche génétique des
TSA

I. L'implication des facteurs génétiques dans le trouble du spectre de l'autisme

L'origine innée des comportements autistiques a été suggérée dès les travaux de Leo Kanner et Hans Asperger (**Harris, 2018**). Cependant, il a fallu plus de vingt ans pour que le rôle des facteurs génétiques soit pleinement reconnu dans l'étiologie de l'autisme. Les études familiales et sur les jumeaux, ainsi que la découverte de syndromes génétiques rares et de remaniements chromosomiques, ont contribué à cette reconnaissance (**Ronald et Hoekstra, 2011**).

1. L'héritabilité du trouble du spectre de l'autisme

I.1. Les études de jumeaux

Ce sont les études de jumeaux qui ont initialement permis de décrire l'existence de facteurs génétiques dans l'autisme et d'évaluer leur contribution par rapport aux facteurs environnementaux. Elles consistent à comparer les taux de concordance entre les jumeaux monozygotes (qui partagent 100 % de leur matériel génétique), et les jumeaux dizygotes (qui partagent environ 50 % de leurs gènes). Étant donné qu'ils partagent un environnement prénatal et post-natal similaire, les différences observées sont souvent attribuées à des facteurs génétiques (**Colvert et al., 2015**).

La première étude sur des jumeaux atteints de TSA remonte à 1977. Cette investigation, basée sur un échantillon de 21 paires (11 monozygotes et 10 dizygotes), a révélé un taux de concordance bien plus élevé chez les jumeaux monozygotes (36 %) que chez les jumeaux dizygotes (0 %) (**Folstein et Rutter, 1977**). Depuis lors, de nombreuses recherches ont confirmé une forte héritabilité des TSA, estimée entre 64 et 91 % (**Martini et al., 2024 ; Hegarty et al., 2024**).

Au total, les taux de concordance entre jumeaux monozygotes sont toujours largement supérieurs à ceux observés chez les dizygotes ce qui suggère fortement l'existence d'une composante génétique majeure dans l'étiologie de ce trouble (**Zhang et al., 2021 ; Pedersen et al., 2022**).

I.2. Les études familiales

Les études familiales soulignent également l'importance des facteurs génétiques dans les TSA, montrant une forte agrégation familiale et un risque accru de récurrence chez les frères et sœurs des personnes touchées (**Hansen et al., 2019**). Elles comparent la fréquence du TSA chez les apparentés de premier degré d'un individu atteint par rapport à celle de la population

générale, évaluant ainsi le risque pour un individu d'être atteint si un membre de sa famille en est atteint (**Geoffroy et al., 2016**).

En 2014, Sandin et ses collègues ont mené la plus vaste étude familiale sur les TSA, portant sur un échantillon de plus de 2 millions d'enfants suédois, dont près de 20 000 étaient diagnostiqués avec un TSA. Cette étude a révélé que le risque pour un enfant d'être atteint est dix fois plus élevé s'il a déjà un frère ou une sœur autiste (**Sandin et al., 2014**).

Malgré les variations dues aux différences de la taille des cohortes et des critères diagnostiques utilisés, ces études ont systématiquement mis en évidence un risque élevé de récurrence des TSA au sein des fratries (**Hoffmann et al., 2014**). Toutefois, ce risque semble être sous-estimé en raison du phénomène d'arrêt de reproduction observé dans les TSA, où les familles ayant un premier enfant autiste présentent une probabilité réduite d'avoir un deuxième enfant par rapport aux couples sans enfant atteint (**Kuja-Halkola et al., 2019**).

2. Les causes génétiques connues de trouble du spectre de l'autisme

2.1. Les remaniements chromosomiques

Actuellement, les techniques de caryotypage classique révèlent des anomalies chromosomiques chez environ 2 à 5 % des individus atteints de TSA (**Wiśniowiecka et Nowakowska, 2019**).

La duplication maternelle de la région 15q11-q13, d'une taille variable, est l'anomalie la plus courante, touchant 1 à 3 % des enfants atteints de TSA (**Hogart et al., 2010**).

D'autres remaniements chromosomiques, telles que le syndrome de Down (trisomie 21) et les aneuploïdies des chromosomes sexuels (le syndrome de Turner (45,X), le syndrome de Klinefelter (47,XXY), le syndrome 47,XYY et le syndrome 48,XXYY), sont également associées à un risque accru de TSA (**Kereszturi, 2023**). De plus, des aneuploïdies partielles telles que les délétions de 2q37, 7q, 18q, Xp, et la duplication de 22q13, ont été également identifiées comme des facteurs de risque (**Genovese et Butler, 2023**).

2.5. Les syndromes génétiques

Les troubles du spectre autistique sont liés à des centaines de maladies et de conditions génétiques, dont la plupart sont extrêmement rares (**Kereszturi, 2023**). Parmi les plus fréquemment décrites, on peut citer notamment le syndrome de l'X fragile, le syndrome Cornelia Lange et la sclérose tubéreuse de Bourneville.

2.1.1. Le syndrome de l'X fragile

Le syndrome de l'X fragile (FXS) est une cause monogénique fréquente de déficience intellectuelle, touchant 1 homme sur 4000 et 1 femme sur 8 000 (**Genovese et Butler, 2024**). Il est causé par l'expansion de répétitions CGG à plus de 200 copies dans la région non traduite en 5' du gène de retard mental fragile X 1 (*FMRI*), situé sur le chromosome Xq27.3 (**Mullin et al., 2024**). Cette expansion anormale entraîne une hyper-méthylation, un silence transcriptionnel et une perte d'expression de la protéine FMRP (une protéine de liaison à l'ARN abondante dans les neurones, les tissus épithéliaux et les testicules), qui régule l'expression d'autres gènes en agissant comme un répresseur de la traduction (**Nomura, 2021**).

Des études récentes ont montré une forte association entre le FXS et les TSA, avec environ 60% des hommes et 20% des femmes atteints de ce trouble répondant également aux critères diagnostiques du TSA (**Rajaratnam et al., 2020**). Les enfants atteints de FXS présentent des retards dans l'acquisition et le développement des compétences motrices, en particulier ceux qui ont également un TSA (**Will et al., 2024**).

Les manifestations cliniques de ces deux troubles se chevauchent largement, avec des similitudes dans les domaines neurologiques et comportementaux tels que les troubles du langage, les difficultés dans la communication sociale, les comportements répétitifs et les problèmes d'attention (**Jenner et al., 2023**).

2.1.2. Le syndrome de Cornelia de Lange

Le syndrome de Cornelia de Lange (CdLS) est un syndrome malformatif rare caractérisé par un handicap intellectuel, une petite taille, des anomalies des membres et des traits faciaux distinctifs. Il affecte environ un enfant sur 10 000 à 50 000 (**Deschamps, 2022**).

En outre, le CdLS est principalement attribué à des mutations dans le gène *NIPBL* situé sur le chromosome 5p13.2, qui représentent environ 60% des cas, d'autres gènes impliqués comprennent *SMC1A*, *SMC3* et *RAD21*. Ces gènes codent pour des composants du complexe protéique de cohésine, essentiel pour la croissance et le développement cellulaires normaux, y compris les processus nécessaires pour la réplication de l'ADN et le développement embryonnaire (**Ascaso et al., 2024**).

Environ 65% à 85% des personnes atteintes du CdLS ont des traits autistiques, mais ces traits diffèrent de ceux observés chez les personnes atteintes de TSA idiopathique. Les individus avec CdLS présentent moins de comportements répétitifs et stéréotypés, ainsi que moins de

comportements sensoriels. Leurs compétences sociales adaptatives sont également relativement moins touchées (**Genovese et Butler, 2024**).

2.1.3. La sclérose tubéreuse de Bourneville

La Sclérose Tubéreuse (TSC) est un trouble neurocutané autosomique dominant (**Pfirmann et al., 2021**) qui affecte plusieurs systèmes du corps, notamment la peau, les reins, le cœur, les poumons, et, dans la plupart des cas, le cerveau (**Julich et Sahin, 2014**).

Sa prévalence à la naissance est estimée à 1 sur 5 800, et elle résulte de mutations dans les gènes *TSC1* et *TSC2*, situés respectivement sur les chromosomes 9q34 et 16p13.3 (**Specchio et al., 2020**). Ces mutations entraînent un dysfonctionnement de l'hamartine et de la tubérine, protéines impliquées dans la régulation de la prolifération cellulaire, ce qui conduit à une hyperactivité de la voie mTORC1. La dysrégulation de mTORC1 est le principal mécanisme sous-jacent à la formation de lésions dans le cerveau et d'autres organes associés à la TSC (**Karalis et al., 2024 ; Samanta, 2020**).

Environ 50 % des individus atteints de TSC présentent un TSA (**Gipson et al., 2023**), avec une prévalence plus élevée chez ceux porteurs de mutations du gène *TSC2*, souvent associées à des symptômes plus sévères de troubles du comportement et du développement. (**Specchio et al., 2020**).

De plus, plusieurs autres pathologies génétiques ont été impliquées dans l'étiologie des TSA, comme résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV : Autres syndromes génétiques pour lesquels les TSA sont une manifestation fréquente (Genovese et Butler, 2024 ; Hagenaar *et al.*, 2023 ; Cummings *et al.*, 2022).

Syndrome génétique	Gène	Région chromosomique	Fréquence (TSA)
Syndrome de Phelan Mc-Dermid	<i>SHANK3</i>	22q-13.33	90%
Syndrome de Prader Willi	<i>SNRPN</i>	15q11.q13	26%
Syndrome de DiGeorge	Des dizaines de gènes connexes, par exemple <i>TBX1</i> , <i>PRODH</i>	22q11.2	50%
Syndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	/	25%
Syndrome d'Angelman	<i>UBE3A</i>	15q11.q13	34%
Syndrome de Williams	Des dizaines de gènes connexes, par exemple <i>ELN</i> .	7q11.23	20%

2.2. Les syndromes métaboliques associés aux TSA

Le risque de présenter des caractéristiques autistiques ou un TSA est augmenté chez les enfants atteints d'erreurs innées du métabolisme, notamment en présence de déficits cognitifs et comportementaux. Des études ont signalé la prévalence de TSA ou de traits autistiques dans divers troubles métaboliques (Demirci, 2017), tels que :

2.2.1. La phénylcétonurie

La phénylcétonurie (PKU) est une maladie génétique récessive causée par des mutations bi-alléliques dans le gène *PAH*, qui code pour la phénylalanine hydroxylase (PAH), une enzyme cruciale dans la conversion de la phénylalanine en tyrosine dans le foie. En l'absence de cette conversion, la phénylalanine s'accumule dans le sang et le cerveau, tandis que la tyrosine et ses dérivés neurotransmetteurs sont réduits (Rovelli et Longo, 2023).

Sans traitement, la PKU peut causer un handicap intellectuel sévère et progressif, ainsi que d'autres symptômes tels que l'autisme, les crises convulsives et les déficits moteurs (Alghamdi *et al.*, 2023).

2.2.2. Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz

Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS) est un trouble autosomique récessif du développement caractérisé par diverses anomalies congénitales, résultant de la perturbation de l'action enzymatique normale de la *DHCR7* dans la biosynthèse du cholestérol (Mustafa *et al.*, 2024). Outre les caractéristiques dysmorphiques et le retard mental, les symptômes autistiques sont fréquemment observés dans le phénotype comportemental du SLOS (Zigman *et al.*, 2021).

2.2.3. La déficience en succinate sémialdéhyde déshydrogénase

La déficience en succinate sémialdéhyde déshydrogénase (SSADHD) est un trouble autosomique récessif rare, causée par des mutations dans le gène *ALDH5A1*, localisé sur le chromosome 6p22.3 (Posar et Visconti, 2020). Elle est caractérisée par un dysfonctionnement dans la dégradation de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), un important neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Cette perturbation de l'homéostasie du GABA, contribue aux mécanismes pathologiques des TSA chez les personnes atteintes de cette condition (Tokotaly Latzer *et al.*, 2024).

2.2.4. La déficience en adénylosuccinate lyase

La déficience en adénylosuccinate lyase (ADSL) est une maladie rare, autosomique récessive causée par des mutations dans le gène *ADSL*, enzyme cruciale dans le métabolisme des purines, localisé sur le chromosome 22q13.1-q13.2 (Cutillo *et al.*, 2024). Les mutations associées au gène *ADSL* altèrent sa fonction enzymatique, entraînant ainsi l'accumulation de sous-produits toxiques tels que le succinylaminoimidazole carboxamide riboside (SAICAr) et

la succinyladénosine dans divers fluides corporels (Wang *et al.*, 2022). Cette accumulation conduit à la déficience en ADSL (ADSLD), qui est associée à de nombreuses pathologies neurodéveloppementales, notamment l'autisme (Dutto *et al.*, 2022).

2.2.5. Les syndromes de carence cérébrale en créatine

Les syndromes de carence cérébrale en créatine (CCDS) sont des troubles du neurodéveloppement causés par une diminution des niveaux de créatine dans le système nerveux central (SNC), résultant de mutations fonctionnelles affectant les enzymes synthétiques de la créatine ou le transporteur de créatine (CRT/*SLC6A8*) (Jomura *et al.*, 2024). Cela est associé à des symptômes tels que le retard intellectuel sévère, l'autisme, l'épilepsie et les troubles moteurs (Farr *et al.*, 2020).

2.2.6. Les maladies mitochondriales

Les mitochondries sont des organites subcellulaires à double enveloppe semi-autonomes (Nabi *et al.*, 2023), essentiels au métabolisme cellulaire, à l'homéostasie et aux réponses au stress. De plus, elles agissent comme des centres de signalisation cellulaires, produisant des intermédiaires de signalisation qui régulent la fonction et le phénotype cellulaires (Chen *et al.*, 2023).

La dysfonction mitochondriale représente l'anomalie métabolique la plus fréquemment associée aux TSA (Frye et Rossignol, 2011). Une méta-analyse a révélé que la prévalence de la maladie mitochondriale classique chez les personnes atteintes de TSA est de 5% (Balachandar *et al.*, 2020). Cependant, les biomarqueurs anormaux de la fonction mitochondriale sont beaucoup plus fréquents, avec des élévations de divers composés chez jusqu'à 80% des enfants atteints de TSA (Frye, 2020).

3. La contribution des variants rares dans le trouble du spectre de l'autisme

3.1. Les variations du nombre de copies (CNVs)

3.1.1. La définition

Les CNVs sont des modifications submicroscopiques de la structure chromosomique, impliquant la perte (délétion) ou le gain (duplication ou amplification) de segments d'ADN supérieures à 1 Kb (Fig.2) (Qiu *et al.*, 2023). Ils représentent l'une des formes les plus courantes de polymorphisme dans le génome humain, constituant environ 5 à 10 % de sa diversité génétique (Morton *et al.*, 2020).

Parmi les trois millions de variants génétiques estimés dans les génomes individuels, 95 % des CNVs sont considérés comme des "variants communs", présents chez plus de 5 % de la population (**Kereszturi, 2023**). Environ 4 % sont trouvés chez 1 à 4 % de la population, tandis que le reste, soit 1 %, est défini comme rare, apparaissant principalement chez des individus ou des familles uniques (**Woodbury-Smith et Scherer, 2018**). Ces "variants rares" peuvent être de novo ou hérités et sont associés à des phénotypes pathologiques en perturbant l'expression génique (**Rosenfeld et Patel, 2017**).

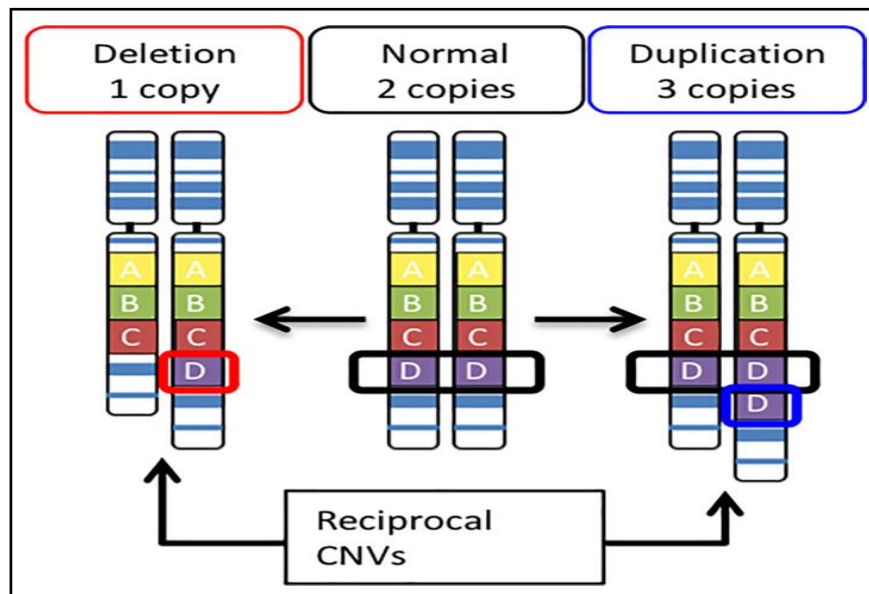


Figure 02 : Les variants du nombre de copies (CNVs).

Les individus porteurs de CNVs peuvent présenter soit une délétion (une copie de la région D, en rouge) soit une duplication (trois copies de la région D, en bleu) par rapport au nombre standard de copies (deux copies de la région D, en noir) (**Sonderby *et al.*, 2021**).

3.1.2. Les mécanismes de formations des CNVs

Les CNVs sont classés en CNVs récurrents et non récurrents. Les CNVs récurrents résultent de recombinaisons homologues non alléliques (NAHR) entre des répétitions de séquences à faible copie (LCRs). Ces LCRs sont des blocs d'ADN de 10 kb à plusieurs centaines de kilobases de taille, avec une similarité de séquence de 95 à 97 %, qui favorise la NAHR, conduisant ainsi à des délétions et/ou des duplications (**Fig.3**). En revanche, les CNVs non récurrents résultent souvent de mécanismes de réparation de l'ADN tels que la jonction non homologue, l'arrêt de fourche et la commutation de modèle, ainsi que la réplication induite par cassure médiée par microhomologie (MMBIR) (**Wiśniowiecka *et al.*, 2019 ; POS *et al.*, 2021**).

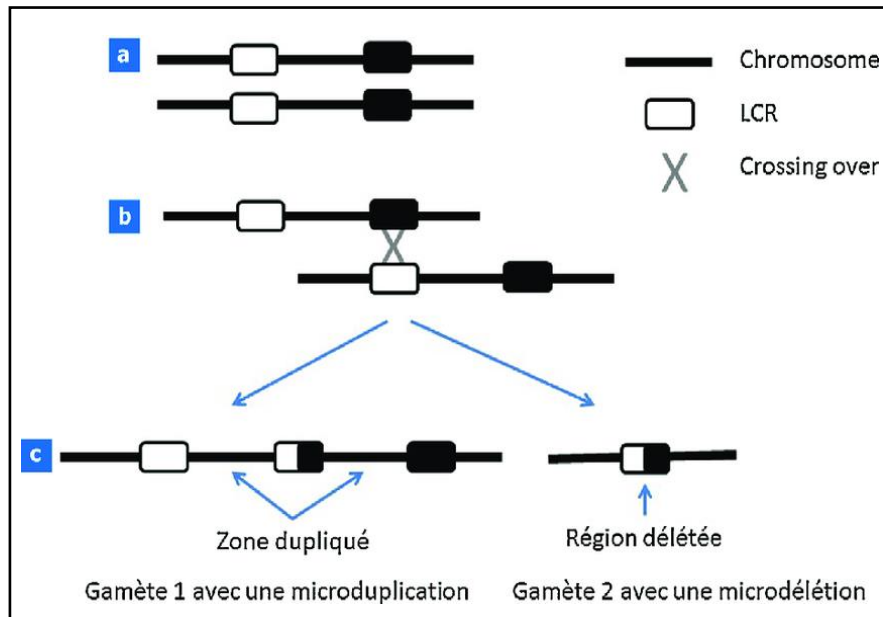


Figure 03 : Mécanisme de recombinaison allélique non homologue (NAHR).

a) Les LCR (les carrés blancs et noirs), sont des régions hautement répétées. **b)** Lors de la méiose, chromatide peut s'associer de manière incorrecte avec une chromatide homologue. **c)**

Si un échange (*crossing over*) se produit à ce stade entre ces séquences homologues non alléliques, cela entraîne la formation d'un gamète avec une microdélétion et d'un autre avec une microduplication (Poisson *et al.*, 2015).

3.1.3. La détection des CNVs

Pour l'analyse des CNVs, les technologies cytogénétiques à faible résolution telles que le caryotypage (environ >10 Mbp) et la FISH (5–10 Mbp) sont couramment utilisées, mais elles présentent des limitations en termes de taux de diagnostic faibles et d'incapacité à détecter de courts CNV (Karim *et al.*, 2023).

Cependant, grâce à l'avènement de la technique d'hybridation comparative sur puce (CGH-array) et de la technologie de séquençage de nouvelle génération, il est désormais possible d'identifier de petites variants de 10 à 25 kb avec la première, et même jusqu'à 50 pb avec la seconde (Kucińska *et al.*, 2024 ; Karim *et al.*, 2023).

3.1.4. Les CNVs dans les TSA

L'une des premières études à explorer le rôle des CNV dans l'autisme remonte à 2007, utilisant la technique de CGH array (Comparative Genomic Hybridization array). Cette recherche, menée sur 264 familles, dont 118 simplexes (avec un seul enfant autiste), 47

multiplexes (avec plusieurs enfants autistes) et 99 constituaient le groupe témoin, a révélé la présence de CNV rares et de novo chez les patients présentant un TSA non syndromique (c'est-à-dire sans déficience intellectuelle sévère ni anomalies congénitales associées) (**Sebat *et al.*, 2007**).

Des recherches ultérieures utilisant des ACPA (analyses par puces à ADN) ont confirmé ces résultats, mettant en évidence une augmentation significative des CNV de novo chez les individus autistes par rapport aux témoins (**Marshl *et al.*, 2008 ; Sanders *et al.*, 2011**). De plus, il a été observé que l'âge avancé du père est associé à une augmentation de ces mutations génétiques de novo chez les personnes atteintes de TSA (**Vicari *et al.*, 2019**).

Plusieurs CNV récurrents, qu'ils soient hérités ou de novo, sont associés aux TSA, impliquant des gènes de risque et pouvant inclure des délétions ou des duplications dans des régions spécifiques du génome

Malgré leur récurrence, ces CNV représentent généralement moins de 1 % des cas de TSA (**Tableau 05**) (**Luo *et al.*, 2012**).

En outre, certains CNV sont associés à des formes spécifiques du TSA, qu'ils soient récessifs ou autosomiques dominants. Les CNV récessifs sont souvent liés à une augmentation de l'homozygotie chez les individus TSA présentant une déficience intellectuelle, tandis que les CNV autosomiques dominants sont principalement associés à une susceptibilité accrue aux troubles neurodéveloppementaux, avec une pénétrance variable (c'est-à-dire qu'ils peuvent être hérités d'un parent non affecté ou être présents dans des populations témoins) et une expressivité variable (**Wiśniowiecka et Nowakowska, 2019 ; Gamsiz *et al.*, 2013**).

Tableau V : Les CNV les plus fréquentes dans l'autisme (**Kereszturi, 2023 ; Wiśniowiecka et Nowakowska, 2019**).

Région chromosomique	CNV	Fréquence dans les TSA
1q21.1	Délétion	0.2
	Duplication	
7q11.23	Duplication	0.2
15q11.2	Délétion	0.5
15q13.3	Délétion	0.5
15q11q13	Duplication	0.5
16p11.2	Délétion	0.8
	Duplication	
22q11.21	Duplication	0.5
22q11.2 distal	Délétion	0.5
22q13.33	Duplication	0.5

3.2. Les variants de simple nucléotide (SNVs)

Les SNVs (Single Nucleotide Variants), sont couramment utilisés pour décrire des mutations de type substitution, impliquant le remplacement d'une base (adénine, thymine, cytosine ou guanine) par une autre, lorsqu'elles sont moins fréquentes que 1% dans le génome humain. Cependant, lorsque la fréquence de ces variants dépasse 1% au sein de la population, elles sont plutôt désignées comme des polymorphismes nucléotidiques ou SNP (Single Nucleotide Polymorphism) (**Zou et al., 2020**).

De nombreuses études ont détecté des SNV rares chez les personnes avec TSA, en se concentrant surtout sur les variants de novo, notamment ceux de perte de fonction. Ces variations, qui impactent généralement un seul gène, sont explorées grâce à des méthodes de séquençage à grande échelle comme l'exome complet (WES) et le génome complet (WGS). (**Woodbury et Scherer, 2018**). Par exemple, la première étude d'exome réalisée en 2011 sur

20 patients atteints de TSA et leurs parents a identifié 4 variants pathogènes de novo dans des gènes tels que *FOXP1*, *GRIN2B*, *SCN1A* et *LAMC3* (O'Roak *et al.*, 2011).

Comme pour les CNV, les SNV de novo rares sont significativement plus fréquents chez les personnes atteintes de TSA que chez leurs frères et sœurs non affectés. Cependant, cette tendance ne se vérifie pas lorsque seules les mutations synonymes sont prises en compte, c'est-à-dire les variants qui ne modifient pas les acides aminés. De plus, une fréquence accrue de SNV de novo rares est observée chez les enfants dont le père est plus âgé, suggérant une probabilité plus élevée de mutations germinales pendant la spermatogenèse avec l'âge. (Freitag *et al.*, 2021).

4. Les gènes candidats associés aux troubles du spectre de l'autisme

Les avancées dans la recherche génétique ont permis d'identifier plusieurs gènes candidats associés aux TSA (Jenner *et al.*, 2023). Dans cette section, nous explorons les gènes impliqués dans différentes voies biologiques pertinents pour ces troubles, notamment la régulation synaptique, le développement cérébral et la communication neuronale.

4.1. Les gènes impliqués dans la régulation synaptique

4.1.1. Le gène *SHANK3*

SHANK3 est une protéine d'échafaudage essentielle, présente dans la densité postsynaptique des synapses excitatrices, jouant un rôle crucial dans leur formation, leur maturation et leur maintien (Juan *et al.*, 2024). Son déficit, connu sous le nom de syndrome de la délétion 22q13.3 ou syndrome de Phelan-McDermid, est associé à un retard sévère du langage expressif et de la parole, une hypotonie, un retard global du développement et des comportements autistiques (McCoy *et al.*, 2024).

Les études sur différents modèles animaux, dont la souris, le rat et les primates non humains, ont montré que la suppression de *SHANK3* entraîne des comportements anormaux liés aux TSA, tels que des problèmes dans les interactions sociales et des comportements répétitifs. Ces observations appuient l'utilisation de la souris déficiente en *SHANK3* comme modèle pour l'autisme. De plus, les altérations synaptiques et dendritiques dans certaines régions cérébrales, causées par la perte de *SHANK3*, sont supposées être à l'origine de ces déficits comportementaux (Zhu *et al.*, 2024).

4.1.2. Les gènes *NLGN3* et *NLGN4X*

Les gènes *NLGN3* et *NLGN4X*, situés sur les chromosomes Xq13 et Xp22.3 respectivement, codent pour des protéines neuroligines qui sont cruciales pour la formation et la maturation des synapses. Elles interagissent avec les neurexines sur la membrane post-synaptique des neurones, facilitant ainsi la transmission des signaux entre les cellules nerveuses (Bay *et al.*, 2023).

Des mutations dans ces gènes ont été associées au TSA. Par exemple, une mutation de novo (1186insT) dans *NLGN4* et une transition de C à T (R451C) dans *NLGN3* ont été identifiées dans deux familles suédoises, suggérant des altérations potentielles de la liaison entre les neuroligines et les neurexines. Ces découvertes soulignent le rôle potentiel de ces mutations dans le TSA (Gatford *et al.*, 2021 ; Nguyen *et al.*, 2020).

4.1.3. Le gène *NRXN1*

NRXN1 situé sur 2p16.3, est un gène de la famille des neurexines. Il est responsable de la production de molécules d'adhésion cellulaire présynaptiques, jouant un rôle crucial dans la formation et le maintien des connexions synaptiques, ainsi que dans la libération de neurotransmetteurs vésiculaires (Cameli *et al.*, 2021).

Des délétions non récurrentes affectant le locus *NRXN1* ont été associées à des troubles neurodéveloppementaux tels que le TSA, résultant de réarrangements chromosomiques liés à l'instabilité génomique (Cooper *et al.*, 2024). Ces mutations peuvent perturber la fonction synaptique normale, ce qui pourrait contribuer aux caractéristiques de l'autisme, notamment les difficultés de communication sociale et les comportements répétitifs et limités (Shehhi *et al.*, 2019).

4.1.4. Le gène *CNTNAP2*

CNTNAP2, situé sur le chromosome 7 humain, code pour une protéine d'infrastructure neuronale transmembranaire appelée CASPR2 (Gandhi *et al.*, 2023). Cette protéine agit comme une molécule d'adhésion cellulaire et joue un rôle essentiel dans le développement neural, notamment dans la formation de connexions synaptiques et l'organisation du cerveau (Jang *et al.*, 2022).

Des mutations dans ce gène ainsi que des variants génétiques sont associés à une susceptibilité accrue à l'autisme. Le modèle murin *Cntnap2* knockout (KO) présente des traits

autistiques et des altérations neurodéveloppementales, ce qui en fait un modèle animal couramment utilisé pour étudier l'autisme (**Zhang et al., 2024**).

4.2. Les gènes impliqués dans le développement du cerveau

4.2.1. Le gène *FOXP1* (Forkhead Box P1)

Le gène *FOXP1*, localisé sur le chromosome 3p14.1, est responsable de la production d'une protéine de répression transcriptionnelle. Cette protéine, largement présente dans les tissus humains, régule le développement de divers organes, notamment le cerveau, le cœur, les poumons, l'œsophage, le système immunitaire et les motoneurones spinaux (**Lozano et al., 2021 ; Alenezi et al., 2021**).

L'haploinsuffisance de *FOXP1* est associée à une condition décrite dans OMIM comme un trouble du développement intellectuel autosomique dominant, caractérisé par un déficit du langage avec ou sans manifestations autistiques, connu sous le nom de "syndrome de *FOXP1*" (**García-Oscos et al., 2021**). La mutation hétérozygote de novo *FOXP1*(R525X) a été identifiée chez des patients présentant à la fois de l'autisme et un retard mental sévère (**Li et al., 2019**).

4.2.2. Le gène *MET*

Le gène *MET*, situé sur le chromosome 7 en 7q31.2, code pour le récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (MET), une protéine impliquée dans la régulation de événements neurodéveloppementaux essentiels pour la structure cérébrale et la connectivité neuronale, ainsi que dans le développement de divers organes (**Kumaki et al., 2021**).

Des variations fonctionnelles dans ce gène ont été associées à un risque accru d'autisme. Une étude récente menée sur 75 personnes atteintes de TSA et 87 témoins typiquement développés a identifié une variante de risque d'autisme dans le gène *MET*, corrélée à des altérations de la connectivité de la substance blanche chez les personnes atteintes de TSA par rapport aux témoins typiquement développés (**Nisar et Haris, 2023**).

4.2.3. Le gène *RELN* (Reelin)

Reelin est une glycoprotéine extracellulaire de grande taille, codée par le gène *RELN* qui se trouve sur le bras long du chromosome 7, à la position 7q22.1 et joue un rôle crucial dans la migration et le positionnement des neurones lors du développement du cerveau (**Joly et al., 2023 ; Jossin, 2020**).

D'après plusieurs études d'association génétique, il a été démontré que certaines mutations du gène *RELN*, telles que le polymorphisme rs2073559 et rs362780, sont statistiquement liées à une augmentation du risque de développer un TSA (Ahmed *et al.*, 2021).

4.3. Les gènes impliqués dans la communication neuronale

4.3.1. Les gènes *GABRB3*, *GABRA5* et *GABRG3*

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau. Un ensemble de gènes de sous-unités du récepteur GABAA, comprenant *GABRB3*, *GABRA5* et *GABRG3*, qui codent respectivement pour les sous-unités $\beta 3$, $\alpha 5$ et $\gamma 3$, a été localisé sur le chromosome 15q12 (Che *et al.*, 2014).

Plusieurs études suggèrent qu'une altération de la voie de signalisation GABAergique est associée à l'autisme. Par exemple :

- Cook et al, ont signalé pour la première fois un déséquilibre de liaison entre l'autisme et un marqueur génétique situé sur *GABRB3*, bien que ces résultats n'aient pas été systématiquement confirmés (Cook *et al.*, 1998).
- Menold et al, ont identifié deux marqueurs génétiques associés à l'autisme sur *GABRG3* (Menold *et al.*, 2001).
- McCauley et al, ont identifié six marqueurs associés de manière nominale à l'autisme à travers *GABRB3* et *GABRA5* (McCauley *et al.*, 2004).

Cependant, la perturbation de la neurotransmission GABAergique semble jouer un rôle dans l'augmentation du risque d'autisme associé aux gènes *GABA* (Fan *et al.*, 2020).

II. L'implication des facteurs épigénétiques dans le trouble du spectre de l'autisme

L'épigénétique, qui explore les altérations de l'expression génique induites par des influences extérieures à l'ADN, ouvre des perspectives cruciales pour comprendre comment ces changements génétiques, indépendants de la séquence de l'ADN, modulent le développement de diverses pathologies et/ou troubles notamment les TSA (Anna et Magdalena, 2023).

De nouvelles données révèlent que les mécanismes moléculaires épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN, la modification des histones et l'action des microARN (miARN) peuvent jouer un rôle significatif dans les TSA (Morlaes *et al.*, 2023 ; LaSalle, 2023).

En parallèle, un nouvel éclairage se porte sur un autre aspect de la régulation génique : la longueur des télomères. Bien qu'elle ne soit pas considérée comme un mécanisme épigénétique,

elle est influencée par des facteurs épigénétiques et environnementaux, ce qui en fait un domaine d'étude pertinent pour les TSA (Lewis *et al.*, 2020).

1. Les modifications de la méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique crucial qui régule l'expression des gènes et joue un rôle essentiel dans divers aspects du développement et de la différenciation cellulaires. Il implique l'ajout de groupes méthyle (CH₃) à des sites spécifiques de l'ADN, créant ainsi des liens entre les gènes et les facteurs environnementaux (Torres *et al.*, 2023 ; Stocco *et al.*, 2023).

Des études récentes suggèrent un lien entre la méthylation de l'ADN et les TSA, par exemple des analyses ont révélé des différences dans les profils de méthylation de l'ADN chez des jumeaux monozygotes discordants pour l'autisme (Wang *et al.*, 2023), ainsi que des variations dans les profils de méthylation dans le sperme des pères d'enfants autistes, suggérant un lien potentiel de transmission épigénétique (Garrido *et al.*, 2021). De plus, des niveaux accrus de méthylation dans certains gènes associés au TSA ont été observés dans le sang des patients autistes, suggérant un dysfonctionnement dans la régulation génique pouvant avoir des implications diagnostiques et de compréhension du trouble (Garcia *et al.*, 2021).

2. La modification de l'acétylation des histones

Les altérations de l'acétylation des histones, semblent jouer un rôle crucial dans le développement de TSA. Elles affectent plusieurs gènes impliqués dans des processus essentiels tels que la fonction synaptique, l'excitabilité neuronale et les réponses immunitaires (Tseng *et al.*, 2022).

Des études, tant précliniques que cliniques, ont examiné le lien entre les histones désacétylases (HDAC) et les comportements autistiques, montrant que la suppression de l'HDAC3 chez les souris adultes entraîne des déficits sociaux. De même, une augmentation de l'HDAC2 dans le cortex préfrontal a induit une diminution de l'acétylation des histones dans un modèle murin déficient en *SHANK3* (Wang *et al.*, 2023).

Les HDAC sont également impliquées dans d'autres troubles neurodéveloppementaux, tels que la duplication 15q11-q13 et le syndrome de Phelan-McDermid, partageant des symptômes et des comorbidités diagnostiques (tels que l'épilepsie, l'anxiété et le retard mental) avec le TSA (Tseng *et al.*, 2022).

3. Les microARN (miARN)

Les microARN (miARN), des fragments d'ARN non codants de 20 à 24 nucléotides, sont des régulateurs post-transcriptionnels essentiels, qui influencent l'expression génique en régulant la synthèse des protéines ou la dégradation de l'ARNm. Leur capacité à réguler plusieurs protéines et ARNm souligne leur rôle complexe dans la régulation génique (**García-Cerro *et al.*, 2024**).

Des études ont identifié des miARN liés à la fonction synaptique dans les cerveaux atteints de TSA, ainsi que des différences d'expression de ces microARN entre les individus autistes et les groupes témoins. Cette expression différentielle a également été étudiée dans des échantillons sanguins et de cellules lymphoblastiques (**Batista *et al.*, 2023**).

4. La longueur des télomères

Les télomères sont des séquences répétitives situées à l'extrémité des chromosomes, jouant un rôle crucial dans la protection de l'ADN. Leur longueur, influencée par des facteurs génétiques et environnementaux, est associée à divers troubles neuropsychiatriques et au vieillissement cognitif (**Zhang *et al.*, 2023**).

Des études ont montré que les enfants et les adolescents atteints de TSA présentent des télomères plus courts que ceux sans TSA, et que les membres non touchés de la fratrie de personnes atteintes de ce trouble ont des télomères intermédiaires entre ceux des personnes atteintes et ceux des témoins typiques. Ces découvertes suggèrent que les télomères pourraient jouer un rôle dans la biologie sous-jacente des TSA, notamment en lien avec les symptômes sensoriels et les fonctions cognitives (**Lewis *et al.*, 2020**).

Chapitre IV
Diagnostic et prise en
charge

1. Le diagnostic des TSA

Le diagnostic et le dépistage du TSA peut être établi par plusieurs catégories de professionnels formés (**Kim et al., 2024**). Cette section offre un aperçu des diverses méthodes de diagnostic, allant des évaluations cliniques standardisées aux avancées en génétique moléculaire.

1.1. Le diagnostic clinique

Etant donné l'absence de biomarqueurs spécifiques pour les TSA, les outils de dépistage reposent sur l'expertise clinique des professionnels de santé en se basant sur les critères diagnostiques du DSM-5 ou de la CIM-11 (Voir le chapitre I) et l'utilisation de plusieurs évaluations standardisées adaptées à l'âge du patient (**Rodgaard et al., 2024**). Parmi ces outils on peut citer :

1.1.1. L'échelle d'observation pour le diagnostic de l'autisme, seconde Edition (ADOS-2)

L'ADOS-2 est un outil d'évaluation qui examine la communication, les interactions sociales, le jeu et l'utilisation imaginative du matériel dans le contexte du diagnostic de l'autisme (**Nagai et al., 2023**). Il est composé de 5 modules distincts qui permettent d'évaluer des enfants de divers âges et niveaux de développement, allant des tout-petits non verbaux aux adultes verbalement fluents. On retrouve les 5 modules de l'ADOS-2 (**Hus & Lord, 2014**) :

- **Le module Toddler** : destiné aux enfants âgés de 12 à 30 mois qui ne parlent pas de manière consistante en phrases.
- **Module 1** : destiné aux enfants âgés de 31 mois et plus qui ne parlent pas efficacement en phrases.
- **Module 2** : destiné aux enfants de tous âges qui parlent en phrases mais qui ne sont pas fluents en paroles.
- **Module 3** : destiné aux enfants et aux jeunes adolescents qui maîtrisent la langue.
- **Module 4** : destiné aux adolescents plus âgés et aux adultes qui maîtrisent la langue.

1.1.2. L'échelle d'évaluation de l'autisme chez l'enfant, seconde Edition (CARS2)

Il s'agit d'un instrument employé afin d'évaluer les comportements anormaux composant la triade autistique, à savoir (**Chakraborty et al., 2022**) :

- Les relations interpersonnelles.

- Le langage et la communication.
- Les habitudes récurrentes et stéréotypées.

Cet instrument offre la possibilité d'évaluer la gravité des TSA chez les enfants âgés de 2 ans. La version standard du CARS2 est disponible pour évaluer les formes plus graves du TSA, tandis que la version "haut niveau de fonctionnement" est disponible pour les enfants de 6 ans et plus ou présentant un niveau léger d'atteinte (**Bolduc & Poirier, 2017**).

1.1.3. Le questionnaire de communication sociale (SCQ)

Les signes des TSA chez les enfants plus âgés sont évalués à l'aide de SCQ qui se focalise sur la communication sociale et les interactions. Ce questionnaire de dépistage est constitué de 40 questions à choix multiples, élaboré dans le but de repérer les symptômes liés au TSA (**Clyde et al., 2022**).

1.1.4. Le checklist Modifiée pour l'autisme chez les tout-petits, révisée, avec Suivi (M-CHAT-R/F)

Le M-CHAT-R/F est un outil qui permet d'évaluer les signes TSA chez les enfants plus jeunes, en mettant l'accent sur la communication et les interactions sociales. C'est un dispositif spécialement développé pour repérer les symptômes précoces de ces troubles chez les enfants de 18 à 36 mois (**Dai et al., 2020**).

1.2. Diagnostic moléculaire

1.2.1. L'analyse de microarray chromosomique (CMA)

La CMA, est une technique avancée de cytogénétique moléculaire utilisée pour détecter rapidement des variants du nombre de copies (CNVs) cliniquement significatifs à l'échelle du génome. Recommandée comme outil de diagnostic de première intention pour un large éventail de conditions, dont le TSA (**Liu et al., 2022**), elle identifie les délétions ou duplications de segments d'ADN associées à ces troubles ou à d'autres troubles neurodéveloppementaux (**Abreu et al., 2024**).

1.2.2. Le séquençage de l'exome entier (WES)

Le WES est une méthode spécifique de séquençage qui permet de séquencer les régions codantes (exons) du génome, qui représentent environ 1-2% du génome humain (**Jelin & Vora, 2018**). Cette méthode se révèle particulièrement performante pour repérer les rares variations nucléotidiques uniques (SNV) et les petites insertions/délétions (indels) dans les gènes, qui peuvent être responsables des TSA et d'autres troubles neurodéveloppementaux (**Mahajan & McLellan, 2020**).

1.2.3. Le séquençage du génome entier (WGS)

Le WGS est plus exhaustif que le séquençage de l'exome, car il étudie l'ensemble du génome, y compris les régions non codantes, ce qui permet d'identifier une grande diversité de variations génétiques. La compréhension de la génétique des TSA et d'autres troubles neurodéveloppementaux nécessite cette approche, car elle peut mettre en lumière des mutations et des variations génétiques qui sont impliquées dans ces conditions (**Trost *et al.*, 2022**).

1.2.4. Le séquençage de panel de gènes ciblés

Cette méthode met l'accent sur le séquençage d'un groupe préétabli de gènes identifiés comme liés aux TSA ou à des troubles neurodéveloppementaux associés. Elle offre la possibilité d'une analyse plus précise et économique par rapport au WGS ou au WES (**Hu *et al.*, 2022**).

1.2.5. Les tests biochimiques

Dans certaines situations, il est possible d'utiliser des tests biochimiques afin de mesurer des biomarqueurs spécifiques liés aux TSA, tels que les neurotransmetteurs, les cytokines, les indicateurs de dysfonctionnement mitochondrial, ainsi que les indicateurs de stress oxydatif et de méthylation altérée (**Waligóra *et al.*, 2019**).

D'après certaines recherches, il a été démontré que des substances telles que la thyroïdostimuline (TSH) et l'interleukine-8 (IL-8) étaient efficaces pour différencier les garçons atteints de TSA des sujets témoins sains, et que leurs niveaux étaient liés à la gravité de ces troubles (**Hewitson *et al.*, 2021**).

2. La prise en charge

Le nombre de méthodes de prise en charge des personnes atteintes de TSA a considérablement augmenté ces dernières années. Principalement basées sur des approches comportementales, ces méthodes visent à développer le langage, les compétences cognitives, sensorielles et motrices, ainsi qu'à favoriser l'apprentissage de l'interaction sociale et l'acquisition de l'autonomie (Kalra *et al.*, 2023). Elles comprennent notamment :

2.1. L'interventions comportementales et éducatives

L'accent est mis sur le renforcement des comportements adaptatifs et la diminution des comportements inadaptés chez les personnes avec TSA. Voici les quatre approches recommandées par la HAS (Haute Autorité de santé) (Rogé, 2020) :

2.1.1. L'analyse Appliquée du Comportement (ABA)

L'ABA est une méthode pédagogique développée aux États-Unis dans les années 1960, centrée sur l'observation des comportements. Ses approches visent à maintenir les comportements sociaux et fonctionnels appropriés, à enseigner de nouvelles compétences à travers des méthodes psycho-éducatives et l'utilisation d'outils de compensation, et à réduire voire éliminer les comportements inappropriés, notamment ceux pouvant être dangereux pour la santé et la sécurité (Wilkenfeld & McCarthy, 2020 ; Chung *et al.*, 2024).

2.1.2. Le modèle de Denver

Le modèle Denver représente une méthode pré-interventionnelle pour les enfants autistes, qui leur propose un soutien dès leur plus jeune âge. Il met l'accent sur l'éducation à la communication verbale et non verbale, à l'imitation, à l'attention, au partage et à l'encouragement à l'interaction et au jeu (enfants de 1 à 5 ans) (Van Noorden *et al.*, 2022).

2.1.3. La méthode d'éducation structurée pour enfants et adultes avec autisme (TEACCH)

Ce programme offre une approche pédagogique structurée qui s'adapte aux spécificités de l'autisme, tant pour les enfants que pour les adultes (Hume *et al.*, 2012).

2.1.4. La thérapie d'échange et de développement (TED)

Depuis 2012, la HAS recommande la TED, qui est un traitement individuel dispensé par un thérapeute spécialisé. C'est un traitement basé sur l'échange qui repose sur la plasticité du cerveau (**Blanc *et al.*, 2021**).

2.6. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

Les individus atteints de TSA peuvent profiter des thérapies cognitivo-comportementales (TCC) afin de réduire les symptômes d'anxiété et d'améliorer leur bien-être (**Abdelaziz *et al.*, 2024**). Ces méthodes proposent des approches performantes pour soutenir les individus autistes dans la résolution des difficultés liées à l'anxiété, aux compétences sociales et à l'adaptation aux évolutions (**Gupta & Gupta, 2023**).

2.3. Les interventions développementales précoces

Les interventions devraient débiter dès le plus jeune âge. Cela peut englober des initiatives de stimulation précoce, des thérapies sensorielles et des approches basées sur le jeu afin de promouvoir le développement global de l'enfant (**Singhi & Malhi, 2023**).

2.4. La communication augmentative et alternative (CAA)

Le CAA est une approche utilisée pour les individus autistes qui font face à des difficultés de communication verbale (**Mishra, 2024**). Elle implique l'utilisation de pictogrammes, de tablettes ou d'autres outils afin de simplifier la communication. En associant des tâches, des actions, des objets ou des concepts à des images ou des signes manuels, Ces systèmes peuvent aider les enfants autistes à acquérir et à utiliser des mots précoces (**Laubscher *et al.*, 2024**).

2.5. Les interventions sensorielles

Les interventions sensorielles visent à aider les personnes autistes à gérer leurs réponses aux stimuli sensoriels en utilisant des techniques de modulation (**Panerai *et al.*, 2023**). Ces interventions personnalisées, dirigées par des professionnels tels que des orthothérapeutes, des orthophonistes ou des psychologues, sont adaptées aux besoins spécifiques de chaque enfant. Elles comprennent des évaluations approfondies, des séances de thérapie individuelles et des ajustements environnementaux pour favoriser la régulation sensorielle au quotidien (**Randell *et al.*, 2022**).

2.6. Les thérapies médicamenteuses

Les thérapies médicamenteuses peuvent être utilisées pour traiter certains symptômes associés aux TSA, comme l'anxiété, l'agressivité ou l'hyperactivité. Cependant, il est crucial de les employer avec précaution et sous la supervision attentive d'un professionnel de la santé **(Ruggieri V,2023)**.

2.7. Le soutien familial et l'éducation des parents

Le soutien familial et l'éducation des parents jouent un rôle crucial dans le processus thérapeutique des enfants autistes. Les parents fournissent des informations vitales sur les besoins, les habitudes et le soutien de leur enfant, ce qui est essentiel pour le développement de celui-ci. Leur expertise mérite d'être pleinement reconnue et valorisée **(Delehanty et al., 2024)**.

PARTIE PRATIQUE

1. Le cadre d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui s'est étendue sur une période de deux mois (mars-avril de l'année 2024). Les données des patients ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire structuré (annexe 1) auprès de divers centres psychopédagogiques et associations situés dans les Wilayas de Constantine, Mila, Annaba et Batna, à l'Est Algérien.

Les établissements participants sont répartis comme suit :

Dans la Wilaya de Constantine :

- Le centre psychopédagogique DAKSI 1(CPP1).
- Le centre SAPHIR d'ALIMENDJELI.
- L'association WAFA de BAB-ELKANTARA.
- L'association AL-AMAL de ELKHROUB.
- L'association NOUR AL-YAKINE d'ALIMENDJELI.

Dans la Wilaya de Mila :

- Le centre ESH en psychiatrie de OUED EL ATHMANIA.
- Orthophoniste HRAIK SAMIRA de FERDJIOUA.

Dans la Wilaya d'Annaba :

- L'association DAUPHINS d'HIPPONE.

Dans la Wilaya de Batna :

- Groupe en ligne AUTISME EN ALGÉRIE.

2. La population étudiée

Notre étude a porté sur un échantillon de cents (100) patients atteints de TSA, âgés de 4 à 20 ans. La répartition de ces patients selon leur affiliation est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau VI : Répartition des patients atteints de TSA par établissement affilié.

Le lieu	Nombre de patients
• Le centre psychopédagogique DAKSI 1(CPP1)	16
• Le centre SAPHIR d'ALIMENDJELI	12
• L'association Wafa de BAB-ELKANTARA	8
• L'association AL-AMAL de ELKHROUB	15
• L'association NOUR AL-YAKINE d'ALIMENDJELI	6
• Le centre ESH en psychiatrie de OUED EL ATHMANIA	1
• Orthophoniste HRAIK SAMIRA de FERDJIOUA-MILA	14
• L'association DAUPHINS d'HIPPONE-ANNABA	22
• Groupe en ligne AUTISME EN ALGÉRIE	6

3. L'élaboration du questionnaire

Pour recueillir des données précises et pertinentes, nous avons adopté une approche diversifiée pour la diffusion et la collecte des questionnaires. Nous avons d'abord distribué une part significative de nos questionnaires aux administrations des centres et associations concernés, qui les ont ensuite diffusés aux parents des patients pour qu'ils les remplissent. Avec l'assistance d'une orthophoniste, nous avons également rempli des questionnaires directement pour les dossiers médicaux. De plus, pour augmenter notre taux de réponse et diversifier nos sources de données, nous avons établi des contacts directs avec quelques mamans via des plateformes en ligne.

La démarche retenue pour notre étude, a tenu compte de plusieurs paramètres afin de déterminer les facteurs ayant une influence sur l'apparition et /ou l'évolution des troubles autistiques.

Parmi ces facteurs nous citons : l'âge et le sexe des patients, le rang dans la fratrie, le niveau socioculturel des parents, l'âge des parents à la naissance de l'enfant, l'âge du réperage des premiers symptômes, l'âge de diagnostic, les antécédents médicaux familiaux, la consanguinité, le groupage sanguin, la fièvre maternelle prénatale, le stress maternel prénatal,

l'exposition de la mère au tabac, la voie d'accouchement, les complications périnatales, l'asphyxie et enfin les comorbidités.

4. L'analyse des données

Les données collectées ont été informatisées et traitées avec les deux logiciels SPSS et EXCEL. Une analyse de test khi-deux est réalisée pour une vérification de la significativité ($p < 0.05$), suivie par une analyse de la fréquence pour calculer le pourcentage.

1. La répartition selon l'âge

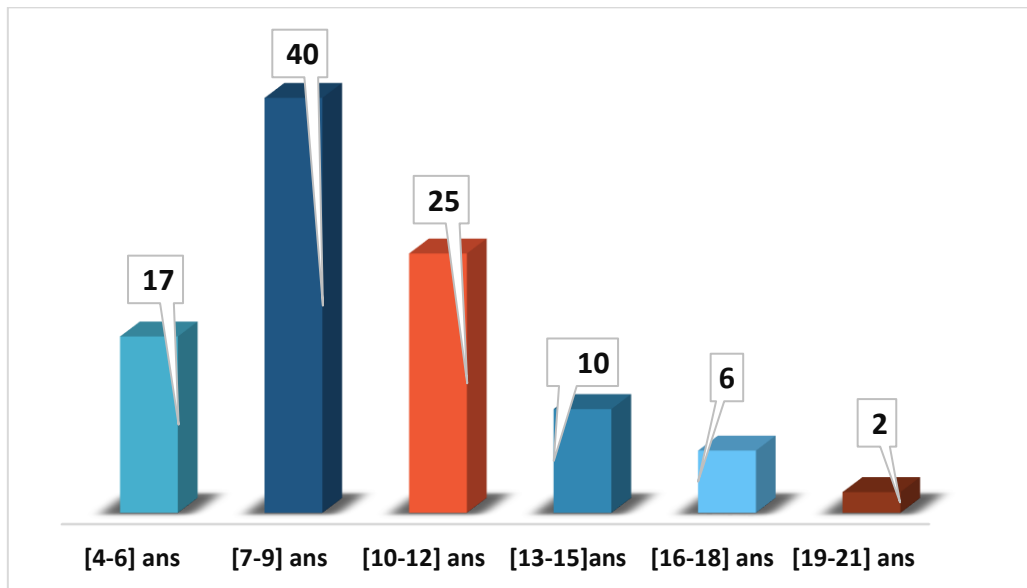


Figure 04 : La répartition des malades selon les tranches d'âge.

Dans notre échantillon de 100 patients, la répartition a été effectuée par tranches d'âge de 3 ans. L'âge moyen est de 9 ans \pm 3,34, avec des extrêmes allant de 4 à 20 ans (**Fig.04**).

2. La répartition selon le sexe

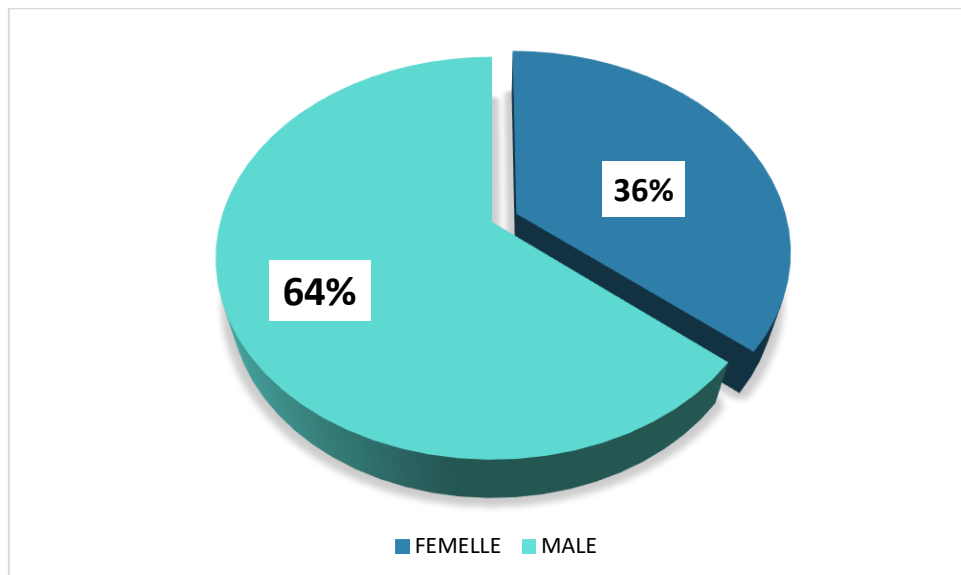


Figure 05 : La répartition des patients selon le sexe.

Dans notre échantillon de 100 patients, nous avons constaté une prédominance masculine avec 64% de garçons et 36% de filles, ce qui équivaut à un ratio garçon/fille de 1,77 : 1, soit environ deux garçons pour une fille (**Fig. 05**). Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés

par (Li *et al.*, 2022 ; Shrestha *et al.*, 2024 ; Lin *et al.*,2024 ; Sandin *et al.*, 2024), qui ont également trouvé une prédominance masculine avec des sex-ratios variant de 2 :1 à 6 :1.

Ce biais en faveur des garçons peut être expliqué par plusieurs facteurs, notamment :

- a. L'exposition prénatale à des niveaux élevés de testostérone qui pourrait augmenter ce risque en influençant le développement cérébral chez les garçons (Leow *et al.*, 2024).
- b. L'existence d'un effet protecteur féminin contre le développement des TSA, qui conférerait aux filles un seuil de tolérance plus élevé que les garçons vis-à-vis de l'expression de ces troubles (Turner *et al.*, 2024).
- c. Le phénomène de camouflage chez les filles, ou leur tendance à dissimuler certaines de leurs caractéristiques autistiques, qui pourrait entraîner un diagnostic plus tardif de ces troubles (Moura *et al.*, 2023).

3. Le rang dans la fratrie

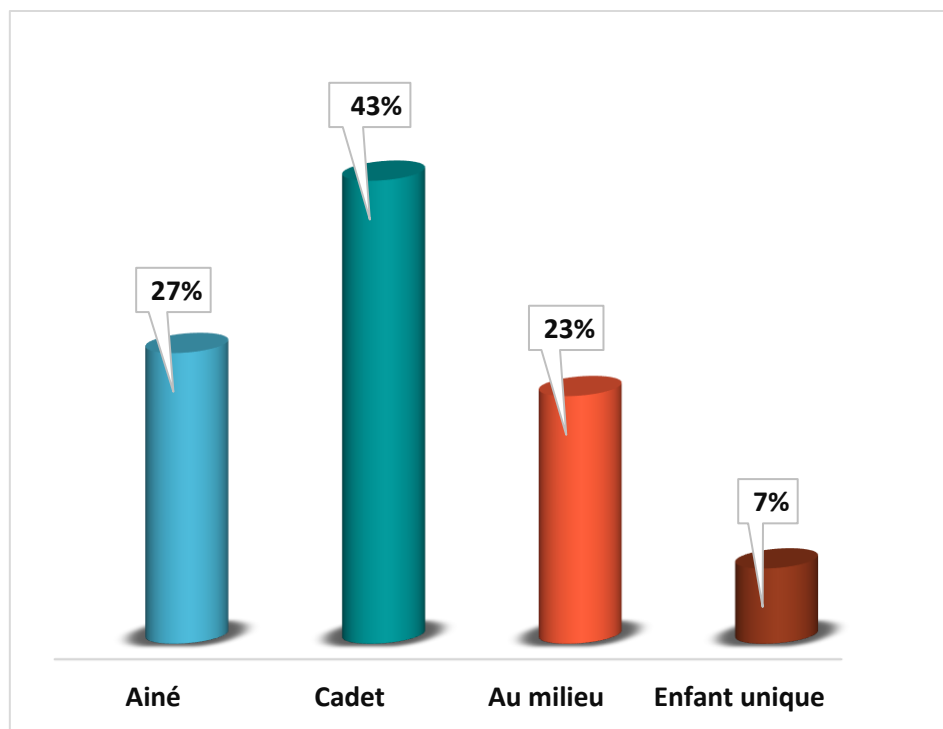


Figure 06 : La répartition des patients selon le rang dans la fratrie.

Les données présentées dans l'histogramme ci-dessus, révèlent que les enfants cadets affichent le taux le plus élevé de TSA, à 43%. Les enfants aînés suivent avec environ 34% (27% + 7%), tandis que ceux du milieu affichent un taux de prévalence de 23% (Fig.06).

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée par (Alvares *et al*, 2021), qui ont également constaté une probabilité plus élevée de TSA chez les cadets ou les enfants nés plus tard. Cependant, (Banerjee et Adak, 2022) avaient plutôt signalé que les enfants aînés étaient les plus susceptibles d'être touchés par l'autisme. Les mécanismes sous-jacents à de telles observations demeurent encore largement méconnus.

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

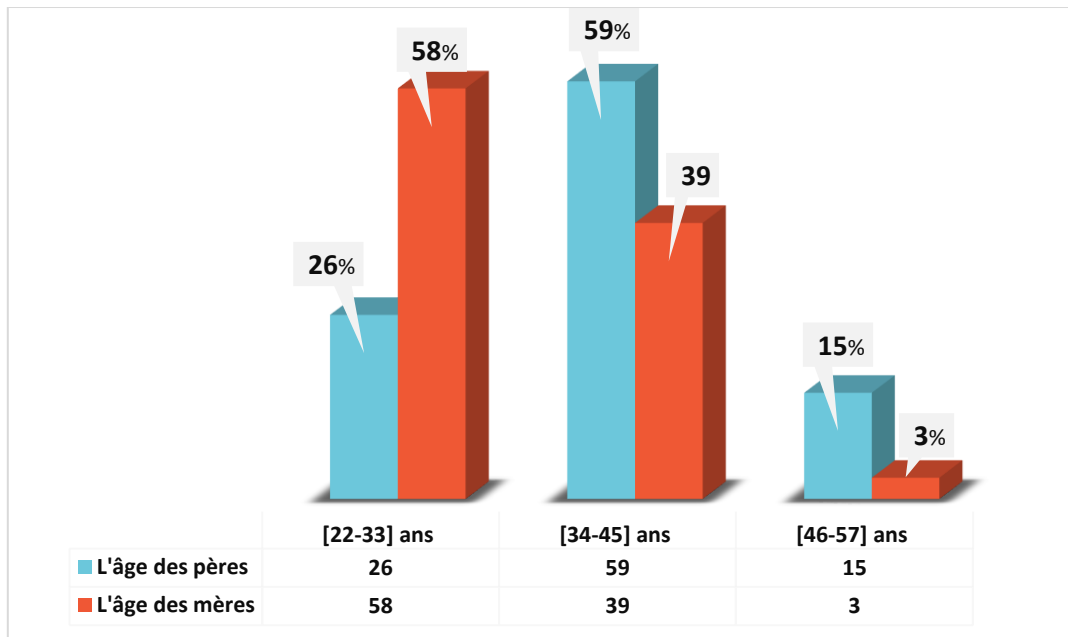


Figure 07 : La répartition selon l'âge des parents à la naissance des enfants.

Nous avons constaté que près de 59% des pères et 39% des mères étaient âgés de 34 ans ou plus au moment de la naissance de leur enfant atteint, avec des écarts d'âge significatifs entre eux, comme illustré dans **la figure 7**. Cette observation met en lumière l'importance potentielle de l'âge des parents en tant que facteur de risque dans le développement des TSA chez les enfants.

Ces résultats s'alignent avec les recherches antérieures menées par (Song *et al*, 2022 ; Lyall *et al*, 2020 ; Al Mamari *et al*, 2021 ; Gao *et al*, 2020), qui ont toutes souligné une corrélation entre l'âge avancé des parents et un risque accru de TSA chez leur progéniture.

Deux mécanismes principaux peuvent expliquer cette corrélation. D'une part, les taux élevés de mutations de *novo* dans les spermatozoïdes des pères, qui surviennent spontanément, en raison de la nature du processus de spermatogenèse, impliquant un plus grand nombre de divisions cellulaires (Kaltsas *et al*, 2023). D'autre part, les changements chromosomiques et

les aneuploïdies fréquents dans les ovocytes, qui constituent une cause non négligeable d'anomalies congénitales du développement chez les enfants nés de mères âgées (Sandin *et al.*, 2015).

5. Les premières inquiétudes des parents

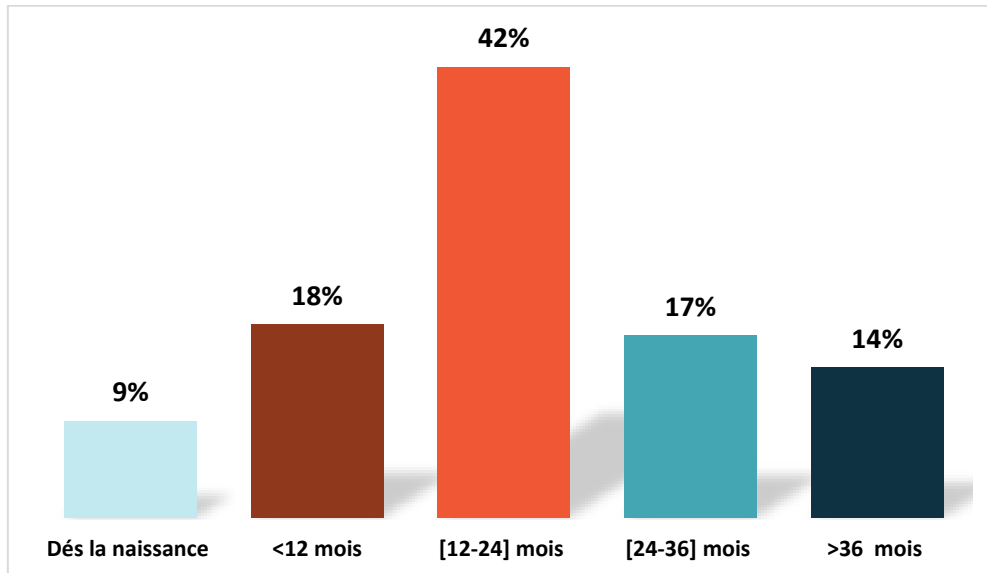


Figure 08 : Les premières inquiétudes des parents en fonction de l'âge de leur enfant.

Environ 42% des parents détectent des signes d'autisme ou de troubles du développement chez leurs enfants avant l'âge de deux ans (entre 12 et 24 mois), ce qui les incite à s'inquiéter et à rechercher des évaluations et des interventions appropriées (Fig.08).

Ces résultats sont étayés par les études de (Macari *et al.*, 2012 ; Kim *et al.*, 2023) qui ont également observé une tendance similaire dans leurs études respectives.

La période entre 12 et 24 mois est critique dans le développement de l'enfant, marquée par son éveil à son environnement, ses interactions et le développement de compétences sociales et linguistiques. Les parents deviennent ainsi sensibles aux comportements de leurs enfants, ce qui les conduit à remarquer des différences par rapport au développement typique.

6. Le niveau socioculturel des parents

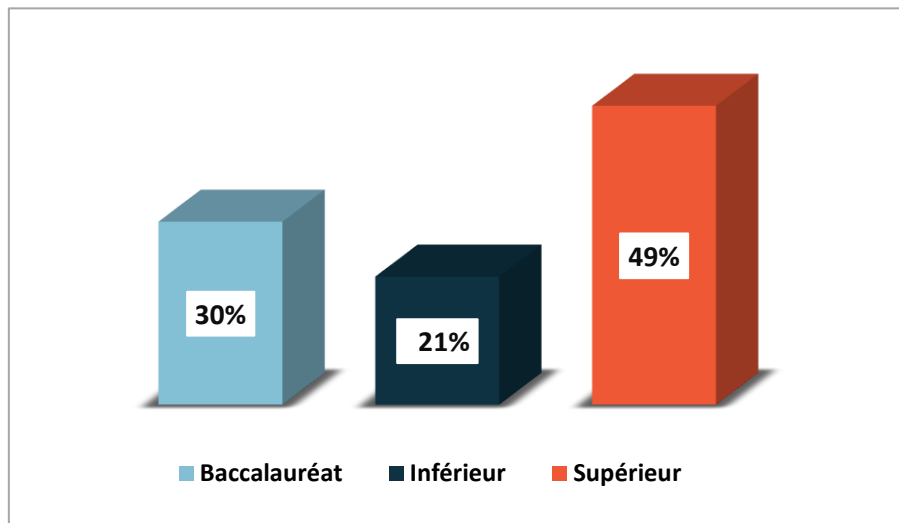


Figure 09 : La répartition des parents selon le niveau socioculturel.

Dans notre population, environ 49% des parents d'enfants autistes ont un niveau d'études supérieur au baccalauréat, tandis que 30% ont un baccalauréat et 21% un niveau d'études inférieur (**Fig.09**). Ces résultats sont en accord avec l'étude de (**Rivera-Figueroa et al., 2022**), qui a trouvé que les enfants de parents ayant un niveau d'études supérieur au baccalauréat sont plus susceptibles d'être diagnostiqués avec un TSA que ceux dont les parents avaient un niveau d'études inférieur.

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

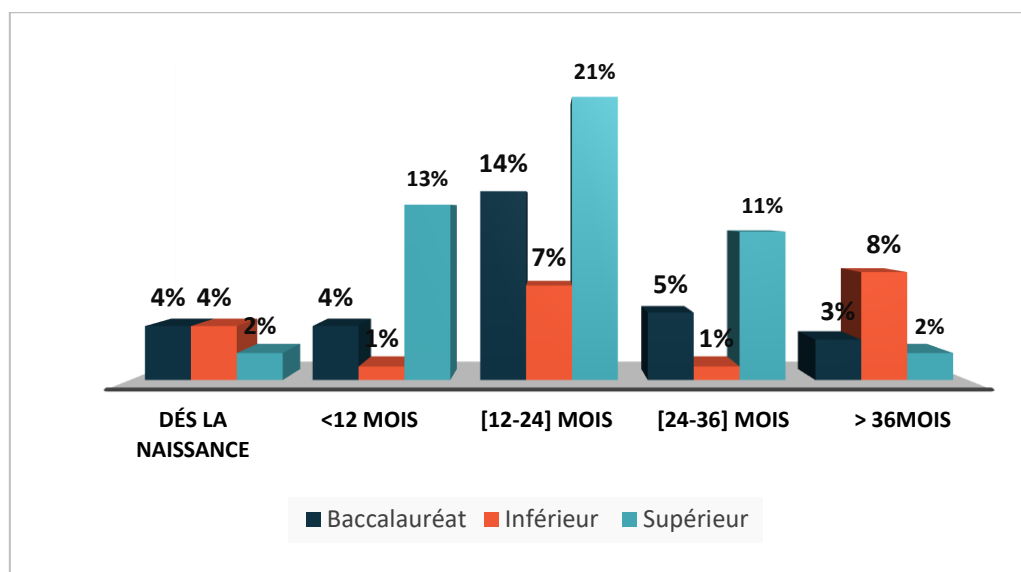


Figure 10 : La corrélation entre le niveau socioculturel des parents et leurs premières inquiétudes.

La valeur p du test du chi carré est de 0,002, ce qui indique une association statistiquement significative entre le niveau socioculturel des parents et leurs premières inquiétudes (**Fig.10**). Notre résultat rejoint celui de l'étude de (**Coelho et Da Conceição, 2021**) qui ont trouvé une corrélation de 0,001. Donc les parents ayant des niveaux d'éducation plus élevés sont plus susceptibles de percevoir et de signaler des signes de développement atypique plus tôt que ceux ayant des niveaux inférieurs.

8. L'âge de diagnostic

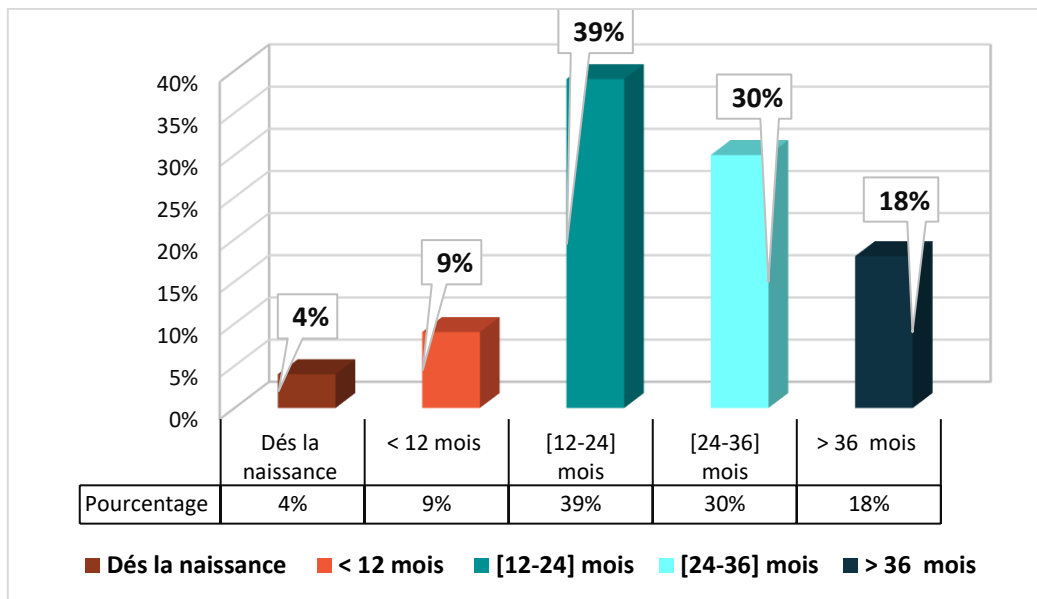


Figure 11 : La répartition des patients selon l'âge de diagnostic.

Les résultats présentés dans l'histogramme ci-dessus indiquent une augmentation progressive des diagnostics avec l'âge, passant de 4% dès la naissance à 39% entre 12 et 24 mois. Cette augmentation suggère une meilleure reconnaissance des signes d'autisme à mesure que les enfants grandissent et que leurs comportements deviennent plus discernables. Entre 24 et 36 mois, bien que les diagnostics restent élevés à 30%, leur tendance à se stabiliser suggère une reconnaissance plus précoce des signes, probablement en raison de l'approche de l'âge préscolaire.

Cependant, 18% des diagnostics sont posés après l'âge de 36 mois, soulignant la nécessité de sensibiliser davantage sur les signes précoces d'autisme et de surmonter les obstacles à l'accès aux services de diagnostic pour une intervention précoce et efficace (**Fig.11**).

Plusieurs études, telles que celles menées par (Dimian *et al.*, 2023 ; Harstad *et al.*, 2023), confirment également un taux significatif des diagnostics d'autisme entre 12 et 36 mois, mettant en lumière l'importance cruciale de cette phase dans le développement de l'enfant.

9. Les jumeaux

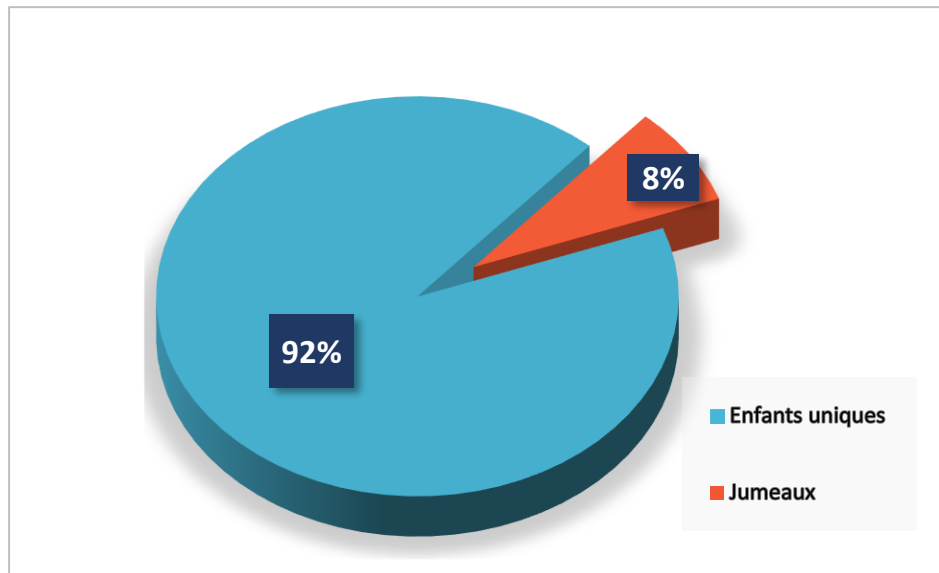


Figure 12 : La répartition des enfants autistes selon le nombre de jumeaux.

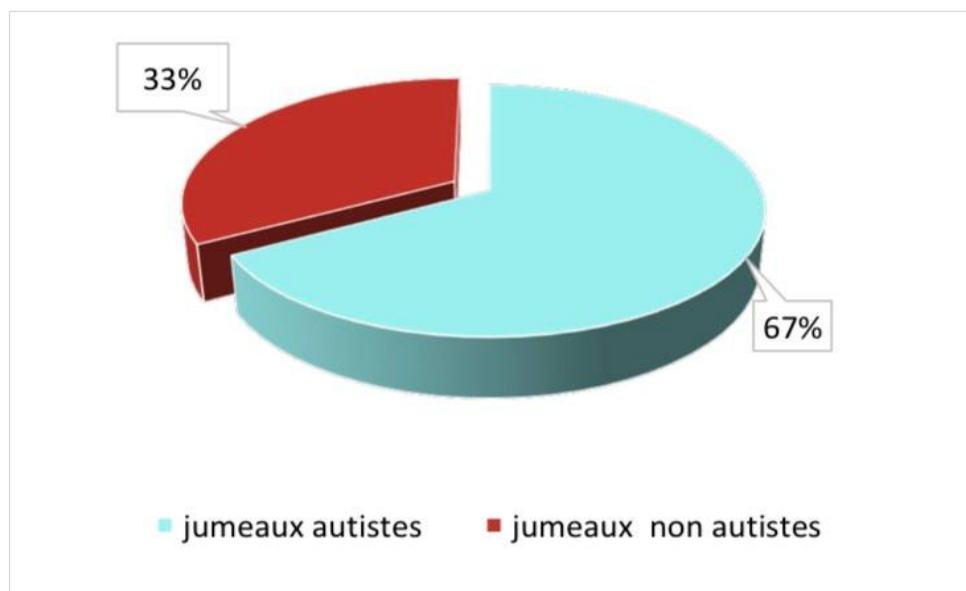


Figure 13 : La répartition des enfants autistes selon le nombre total de jumeaux.

Pour comprendre et confirmer l'impact profond de la génétique dans les TSA, des études sur les jumeaux ont été faites, donnant des résultats cruciaux.

Les recherches sur les jumeaux ont révélé que les jumeaux monozygotes ont un taux de concordance plus élevé pour les TSA que les jumeaux dizygotes. Cette concordance est aussi incomplète, c'est-à-dire que même dans les cas des jumeaux monozygotes où le patrimoine génétique est identique, les deux jumeaux ne sont pas toujours autistes tous les deux à la fois.

Cela souligne et confirme la contribution des facteurs environnementaux en plus des facteurs génétiques dans les différents cas de TSA (**Fig.12**).

Dans notre population, nous confirmons ces observations : les cas de jumeaux représentent 8 % des enfants atteints de TSA. Les 6 paires de jumeaux se répartissent en trois catégories :

- **Le 1^{er} cas** : 2 paires de jumeaux monozygotes sont toutes deux atteintes à 100 % d'autisme.
- **Le 2^{ème} cas** : 2 paires de jumeaux monozygotes montrent une disparité : dans chaque paire, un jumeau est autiste et l'autre ne l'est pas.
- **Le 3^{ème} cas** : 2 paires de jumeaux dizygotes présentent également une disparité : dans chaque paire, un jumeau est autiste et l'autre ne l'est pas.

Ainsi, parmi les 6 paires de jumeaux, soit 12 enfants, seulement 8 enfants sont atteints de TSA (**Fig.13**).

10. Les antécédents familiaux

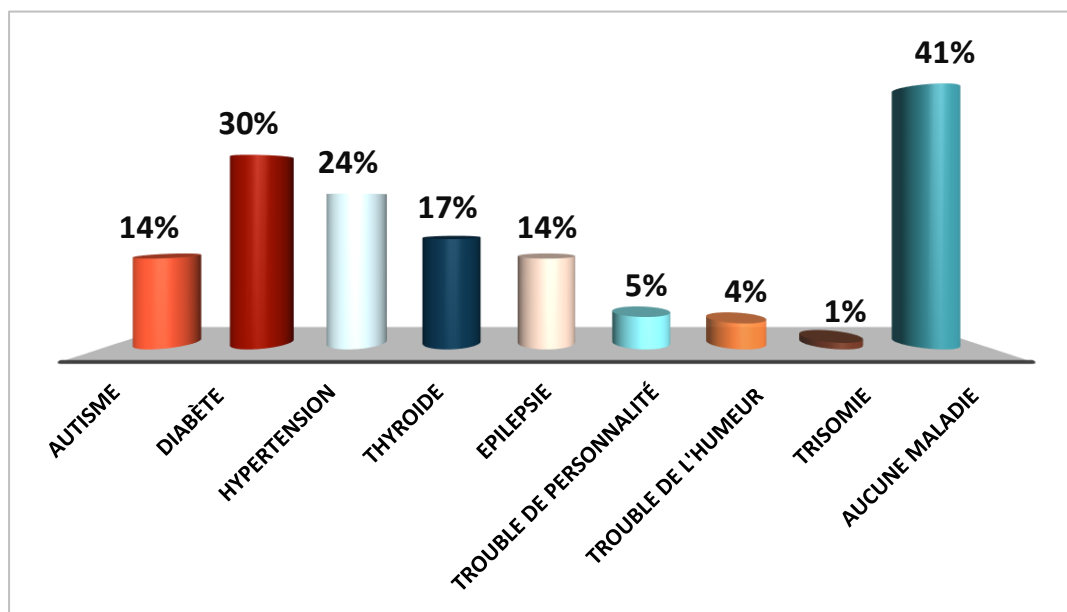


Figure 14 : La répartition des patients selon les antécédents médicaux personnels.

Le diagramme présent révèle des proportions significatives de diverses affections médicales au sein des familles des patients. Parmi ces constats, le diabète affiche le taux le plus élevé, à 30 %, suivi de près par l'hypertension à 24 %. Ensuite, 17 % ont des antécédents de problèmes thyroïdiens, tandis que l'autisme et l'épilepsie sont observés chez 14 % des patients. Les troubles de la personnalité affectent 5 %, les troubles de l'humeur 4 %, et la trisomie 1 % des cas (**Fig.14**).

Ces données sont cohérentes avec plusieurs études antérieures :

- (**Bai *et al.*, 2020**) ont corroboré l'association entre les antécédents familiaux d'autisme et un risque accru de TSA chez les enfants, mettant en évidence le rôle crucial des facteurs génétiques dans la transmission de ce trouble.

- (**Dhanasekara *et al.*, 2023**) ont identifié le diabète et l'hypertension comme des antécédents familiaux courants chez les patients atteints de TSA.

- (**Magdalena *et al.*, 2020**) ont rapporté une prévalence de problèmes thyroïdiens proche de notre constat, à 16,67 %.

- (**Xie *et al.*, 2019**) ont également révélé un taux de 30 % pour l'épilepsie dans les antécédents familiaux des autistes.

- (**Yu *et al.*, 2022**) ont souligné le lien potentiel entre les troubles de l'humeur et de la personnalité et le risque de TSA.

- (**Ghaziuddin, 2000**) a mis en évidence l'association entre le syndrome de Down (trisomie 21) et un risque accru d'autisme.

Les divergences éventuelles entre les pourcentages constatés peuvent résulter de divers facteurs, tels que la taille et la représentativité des échantillons, les méthodologies employées, ainsi que la variabilité géographique et démographique des populations étudiées.

11. La consanguinité des parents d'enfants autistes

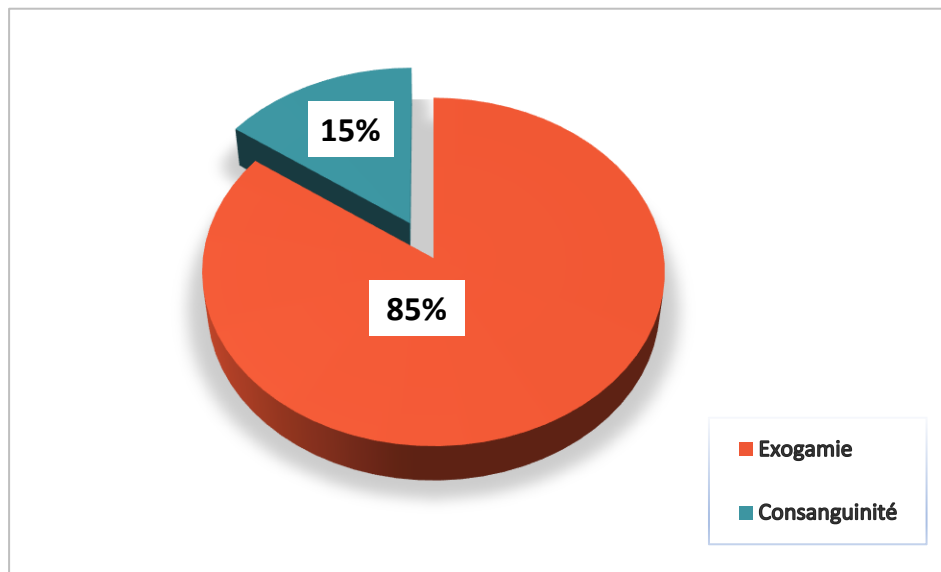


Figure 15 : La répartition des parents d'enfants autistes selon la consanguinité.

Le graphique ci-dessus illustre la répartition des parents d'enfants autistes selon la consanguinité, c'est-à-dire le fait que deux parents partagent un ancêtre commun. Sur l'ensemble de l'échantillon recueilli ($n = 100$), nous avons trouvé que 85 % des parents des enfants autistes ne sont pas consanguins, tandis que 15 % le sont (**Fig.15**). Ce dernier chiffre est considérable par rapport à celui de l'étude indienne de (**Mamidala *et al*, 2014**) qui a trouvé un taux de consanguinité de 20 %, et à une méta-analyse de l'université du Qatar menée par (**Elhassan et Alshaban, 2019**) qui a estimé ce taux à 24 % parmi les cas de TSA. Cela indique que la consanguinité est un facteur de risque pour l'autisme.

12. La corrélation entre les antécédents familiaux de troubles autistiques et la consanguinité

D'après nos résultats, on suggère qu'il pourrait y avoir un lien entre les antécédents familiaux de troubles autistiques et la consanguinité. Cette corrélation est statistiquement significative avec une p-value de 0,001. Les études ont montré qu'il y a une composante génétique importante dans les TSA, et la consanguinité peut augmenter le risque de transmettre des variations génétiques susceptibles de contribuer à ces troubles.

13. Les groupes sanguins

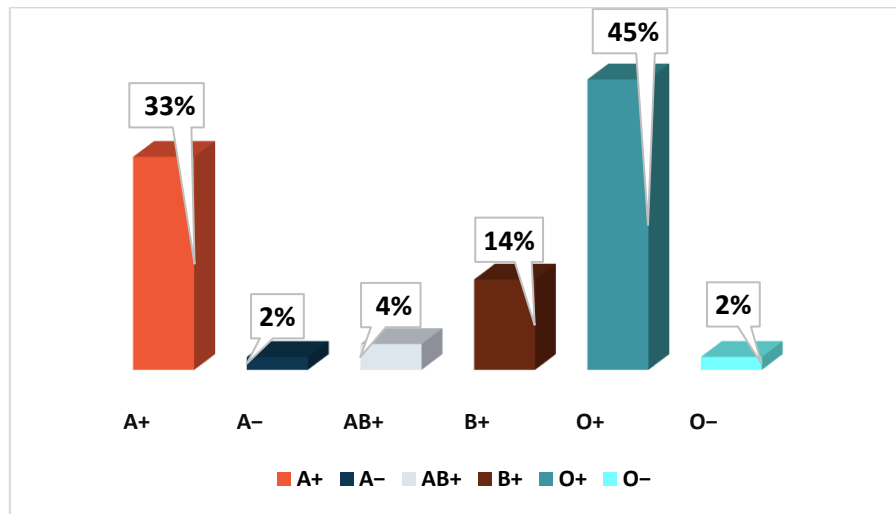


Figure 16 : La répartition selon les groupes sanguins.

Nous avons constaté que les groupes sanguins RH+ avaient les pourcentages les plus élevés pour les groupes O+, A+ et B+, avec respectivement 45%, 33% et 14%, suivis de 4% pour le groupe AB+. En revanche, les groupes sanguins RH- ont montré des pourcentages plus faibles pour O- (2%) et A- (2%), et aucun pourcentage pour AB- et B- (**Fig.16**). Ce résultat est très proche de celui de l'étude irakienne de (**Munshid *et al*, 2018**), qui a porté sur 95 enfants autistes âgés de 1 à 14 ans. Ils ont trouvé que les groupes sanguins RH+ avaient les pourcentages les plus élevés pour les groupes B+, A+, O+ et AB+, avec respectivement 30%, 28%, 26% et 5%, tandis que les groupes sanguins RH- avaient des pourcentages plus faibles, à savoir 7% pour O- et 4% pour A-, et aucun pourcentage pour AB- et B-. Cela suggère qu'il pourrait y avoir un lien entre les groupes sanguins RH+ et les TSA.

14. La fièvre maternelle prénatale

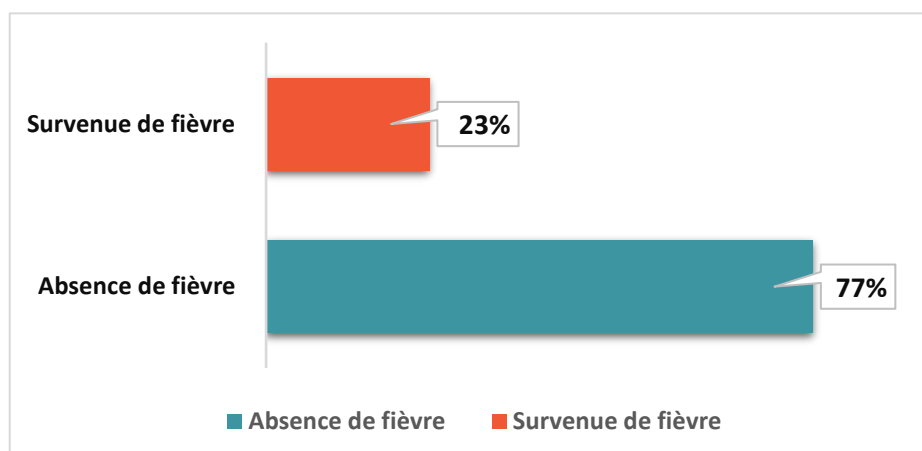


Figure 17 : L'incidence de la fièvre maternelle pendant la grossesse.

Nous avons trouvé que 23% des mères des enfants autistes ont eu une ou plusieurs épisodes de fièvre pendant la grossesse sachant que la majorité de ces mères ont été fébricules pendant les deux premiers trimestres (**Fig.17**). Ce résultat se rapproche de celui de l'étude de (**Antoun et al., 2021**) qui a révélé que 13% des mères ont été exposées à de la fièvre pendant leur grossesse. Une autre étude de (**Hornig et al., 2017**) a montré que la fièvre prénatale, en particulier lorsqu'elle survient au deuxième trimestre de la grossesse, est associée à un risque accru de troubles du spectre autistique (TSA) chez les enfants, ce risque augmente aussi avec le nombre d'épisodes de fièvre.

15. Le stress maternel prénatale

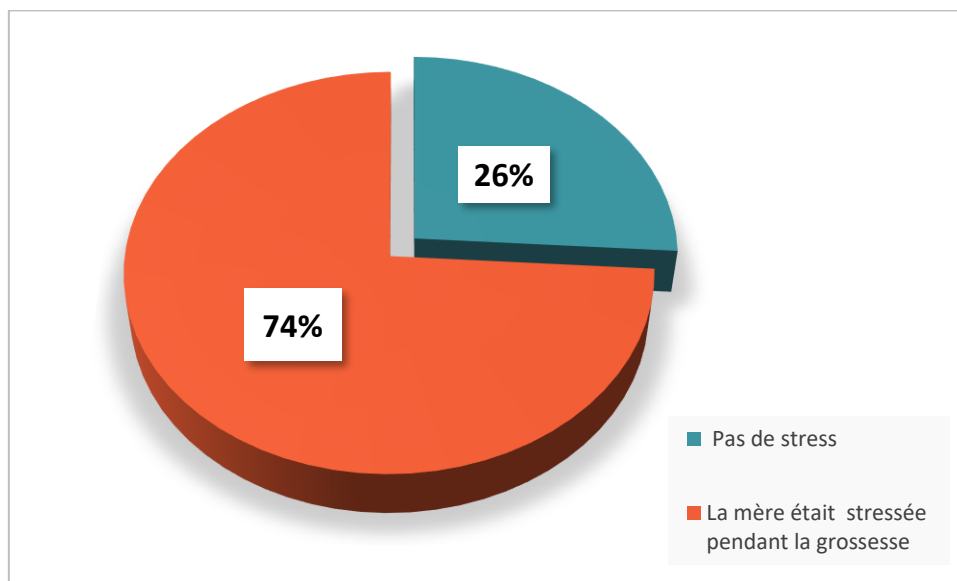


Figure 18 : Le stress chez les mamans d'enfants autistes pendant la grossesse.

Selon les résultats obtenus, 74 % des mères d'enfants autistes ont déclaré avoir été stressées pendant leur grossesse (**Fig.18**). Cela suggère que le stress prénatal est un facteur de risque d'autisme. Cette hypothèse est renforcée par plusieurs études. Par exemple, l'étude de (**Varcin et al., 2017**), qui a trouvé une corrélation statistiquement significative entre le stress prénatal et le risque d'autisme à partir d'une méta-analyse de 19 études. De plus, une revue systématique et méta-analyse de 66 études menée par (**Kinney et al., 2008**) a également corroboré ce lien.

Ces analyses montrent que le stress subi par la mère pendant la grossesse peut avoir un impact négatif sur le développement du cerveau du fœtus, augmentant ainsi le risque de l'autisme.

16. L'exposition au tabac pendant la grossesse

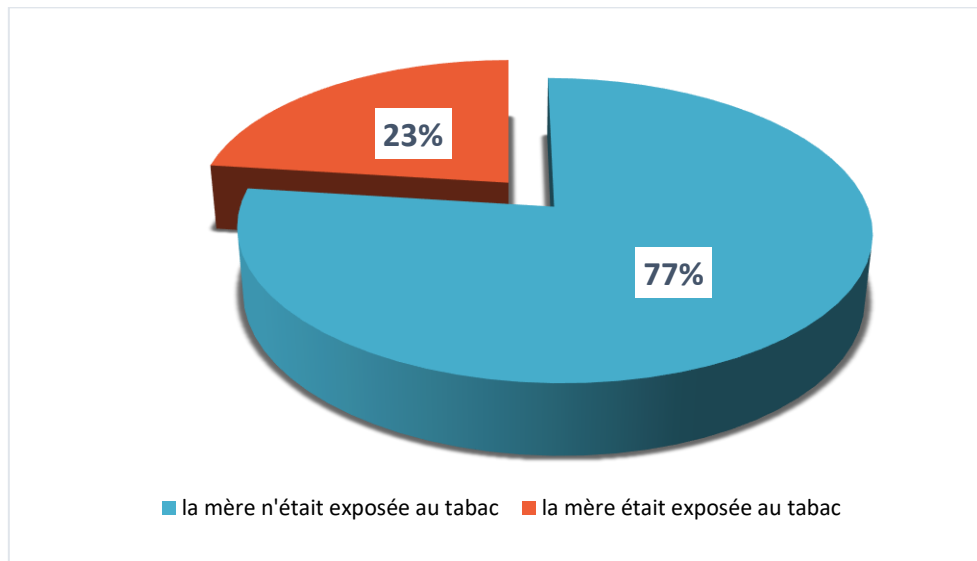


Figure 19 : La répartition selon la consommation du tabac.

La répartition montre que 77% des mères d'enfants autistes n'ont pas été exposées au tabac pendant leur grossesse, tandis que 23% l'ont été, suggérant une possible corrélation entre l'exposition au tabac et l'autisme (**Fig.19**).

Les études menées par (**Von et al., 2021**) ainsi que par (**Hertz-Picciotto et al., 2022**) ont apporté des preuves supplémentaires à cette observation. Elles ont montré qu'il existe une association persistante entre le tabagisme pendant la grossesse et une augmentation du risque d'autisme chez les enfants.

17. La voie d'accouchement

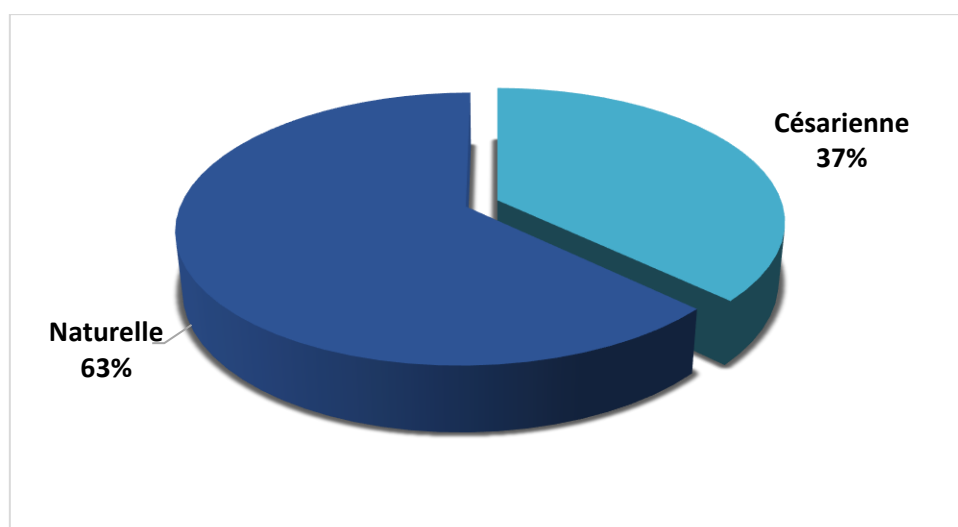


Figure 20 : La voie d'accouchement.

La majorité des mères de notre échantillon, soit 63 %, ont accouché par voie naturelle, tandis que 37 % ont eu recours à une césarienne (**Fig.20**). Étant donné que les césariennes sont souvent pratiquées en réponse à des complications prénatales, elles pourraient indiquer un risque accru d'autisme chez les enfants.

(**Liu et al., 2022 ; Chen et al, 2024**) ainsi que (**Ou et al., 2024**) ont également trouvé une association entre les césariennes et un risque plus élevé d'autisme, mettant ainsi en évidence l'importance de comprendre cette relation.

18. Les complications périnatales

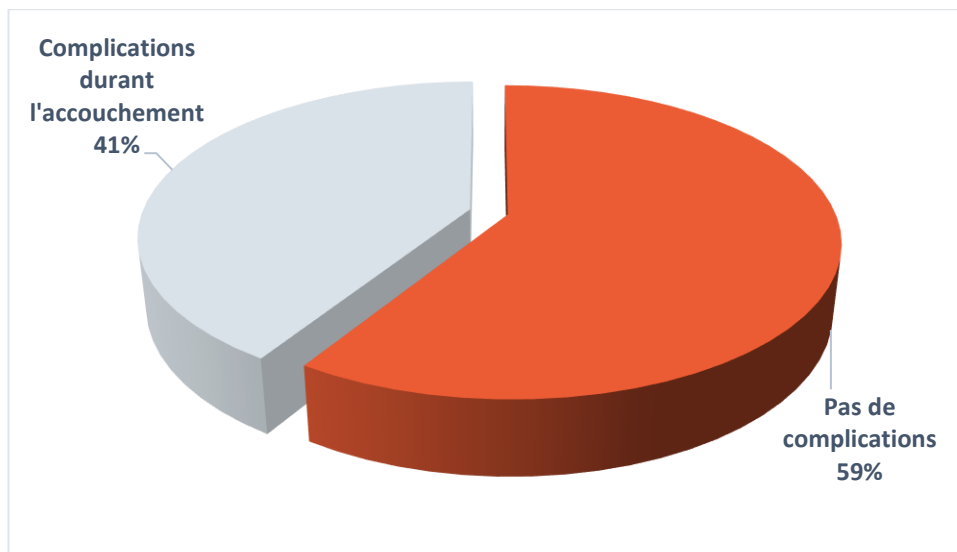


Figure 21 : La répartition des complications survenues pendant l'accouchement.

Notre étude révèle que près de la moitié, soit 41 %, des accouchements sont sujettes à des complications telles que l'utilisation de forceps ou de vacuum lors de l'accouchement, ainsi que des situations où le cordon ombilical est enroulé autour du cou de l'enfant, pouvant augmenter le risque de développement de l'autisme, tandis que 59 % ne le sont pas (**Fig.21**).

Plusieurs études antérieures ont également examiné les liens entre ces complications et le risque de développement de l'autisme chez l'enfant, citant les travaux (**Gardener et al., 2011 ; Langridge et al., 2013 ; Mahboub et al., 2023**).

19. L'asphyxie à la naissance

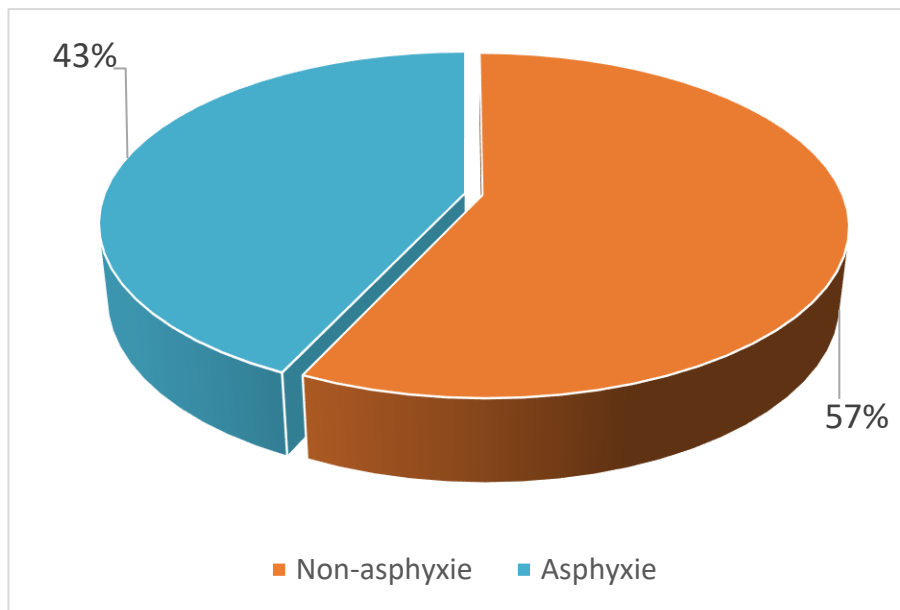


Figure 22 : La répartition des patients selon asphyxie.

Nous avons observé que 57 % des cas de TSA surviennent sans asphyxie à la naissance, tandis que 43 % des enfants autistes ont subi une (Fig.22). Cela suggère un lien potentiel entre l'asphyxie à la naissance et le développement du TSA, comme le confirment les études de (Yuan *et al.*, 2024 ; Mao *et al.*, 2024).

Une hypothèse avancée est que l'asphyxie néonatale, en réduisant l'apport en oxygène au cerveau, pourrait endommager les cellules nerveuses et perturber le développement neuronal normal. Ces altérations pourraient ensuite affecter les circuits cérébraux responsables des fonctions cognitives, sociales et comportementales, souvent associées au TSA (Yuan *et al.*, 2024).

20. La corrélation entre les complications d'accouchement et l'asphyxie périnatale

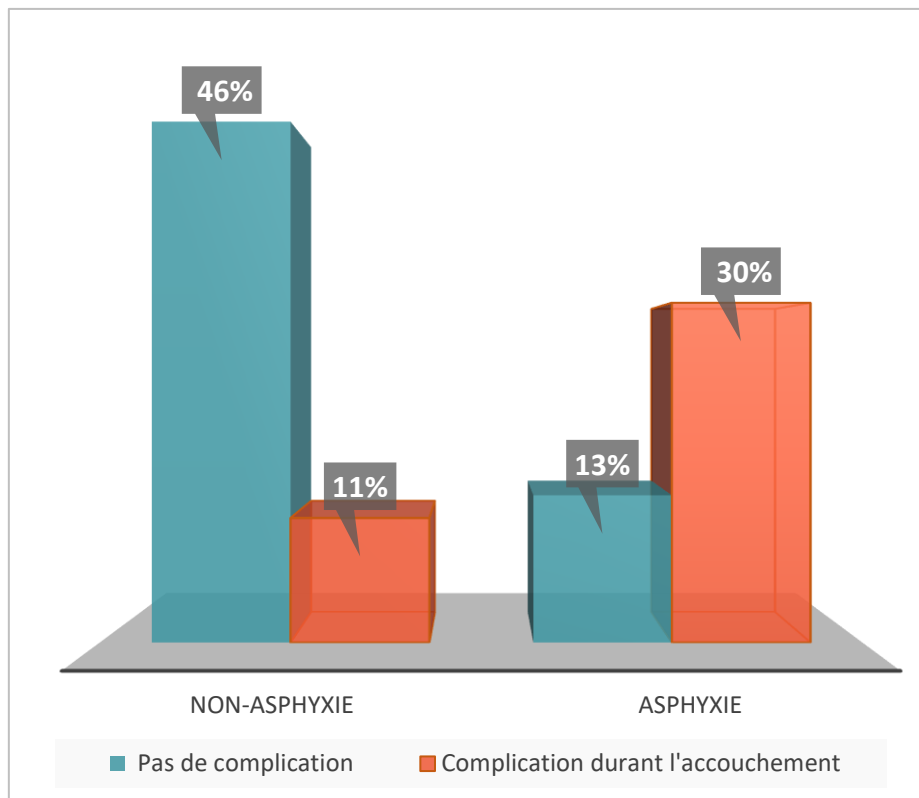


Figure 23 : La corrélation entre les complications d'accouchement et l'asphyxie périnatale.

Il existe une corrélation notable entre les complications durant l'accouchement et l'asphyxie périnatale. Les données montrent que les cas d'asphyxie périnatale sont associés à une proportion plus élevée de complications par rapport aux accouchements sans asphyxie. Cette corrélation est statistiquement significative avec une p-value de 0,001. Les mécanismes proposés incluent des dommages neurologiques directs dus au manque d'oxygène, ainsi que les effets de l'inflammation et du stress oxydatif sur le développement cérébral (**Fig.23**). Cette relation a été démontrée par l'étude de (**Mamo et al., 2022**), avec une valeur de khi-deux ($p \leq 0,05$).

21. Les comorbidités

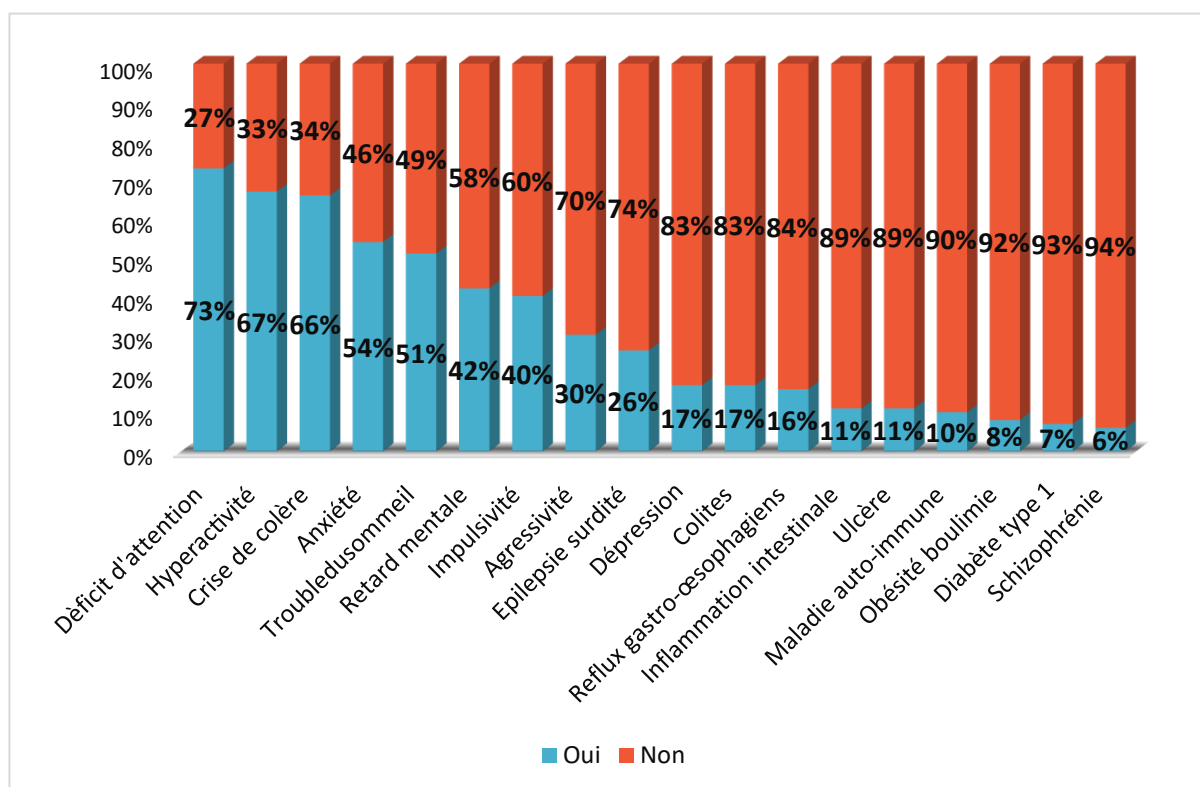


Figure 24 : La répartition selon les comorbidités.

Nous avons observé une prévalence significative de comorbidités, révélant une complexité et une diversité des troubles associés au TSA, dont les fréquences varient selon le type de trouble. Parmi les comorbidités les plus fréquentes, le trouble du déficit de l'attention (TDA) affecte 73% des individus de notre échantillon, tandis que 67% souffrent d'hyperactivité, suggérant une forte corrélation entre le TSA et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Des manifestations telles que les crises de colère (54%) et l'anxiété (51%) sont également répandues, souvent attribuées à une hypersensibilité sensorielle et des difficultés de communication et d'interaction sociale inhérentes à l'autisme. Les comorbidités moins fréquentes comprennent le retard mental (48%) et l'immobilité (30%), qui peuvent considérablement affecter la qualité de vie.

Des problèmes plus rares, mais néanmoins significatifs, incluent l'agressivité (26%) et l'épilepsie sévère (20%), nécessitant une surveillance médicale étroite et un traitement approprié. De plus, des problèmes de santé tels que l'obésité (8%), le diabète de type 1 (7%), les maladies auto-immune (10%), ainsi que des troubles digestifs tels que les reflux gastro-

œsophagiens, les colites inflammatoires (environ 17% pour chacun), l'ulcère et l'inflammation intestinale (11% pour chacun), sont également observés, bien qu'à une moindre fréquence. Bien que la schizophrénie soit rare (5%), sa complexité nécessite une prise en charge spécialisée (Fig.24).

Des études antérieures, comme celle menée par (Bougeard *et al.*, 2024) a inclus 33 études sur la prévalence des neuf comorbidités d'intérêt en fonction de leur fréquence et/ou de leur gravité : trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, anxiété, troubles dépressifs, épilepsie, déficience intellectuelle, troubles du sommeil, déficience et perte de la vue ou de l'audition et syndromes gastro-intestinaux, une hétérogénéité importante dans la prévalence des comorbidités a été observée. Une seconde étude de (Fucà *et al.*, 2023) a trouvé qu'une proportion significative des autistes de haut niveau présente également des troubles psychiatriques avec prédominance des troubles anxieux et des troubles de l'humeur. Ils ont constaté aussi que les jeunes avec plusieurs comorbidités montrent souvent des symptômes plus sévères et un fonctionnement adaptatif réduit.

22. L'arbre généalogique

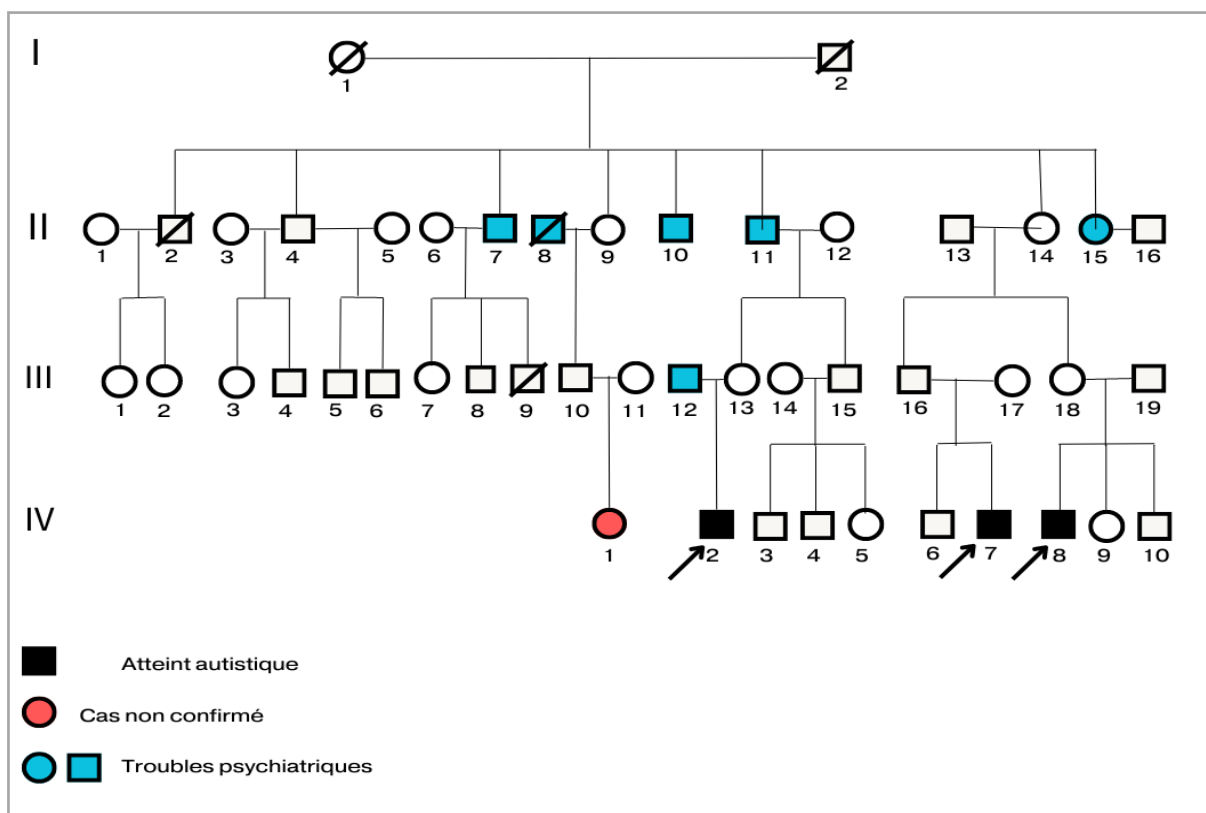


Figure 25 : L'arbre généalogique d'une famille algérienne.

Les arbres généalogiques sont précieux pour analyser la transmission des TSA au sein des familles. En les examinant, on peut déterminer si les TSA se transmettent de manière récurrente, suggérant une composante génétique forte, ou apparaissent de manière sporadique, indiquant potentiellement une influence combinée de facteurs génétiques et environnementaux.

Dans cet arbre généalogique, les individus 2, 7 et 8 de la génération IV sont atteints d'autisme. En revanche, dans la génération II, les individus 7, 8, 10, 11 et 15 présentent des troubles psychiatriques sans cas d'autisme, tout comme l'individu 12 de la troisième génération qui ne présente que des troubles psychiatriques.

Les troubles psychiatriques semblent apparaître de manière sporadique dans les générations II et III, suggérant une composante génétique complexe, possiblement polygénique, avec des contributions environnementales significatives. En revanche, l'autisme apparaît pour la première fois dans la génération IV (**Fig.25**), ce qui pourrait indiquer que les facteurs génétiques se manifestent différemment au sein des premières générations. Plus les maladies neurologiques et psychiatriques apparaissent dans les premières générations, plus le risque d'avoir des descendants autistes semble élevé.

On peut conclure que les troubles psychiatriques et neurologiques partagent les mêmes facteurs de risque génétiques avec l'autisme ; un gène commun pouvant se manifester différemment d'une génération à une autre. Cependant, il est important de garder à l'esprit que les TSA résultent d'une interaction complexe entre les facteurs génétiques et environnementaux, et que l'analyse d'un arbre généalogique ne fournit qu'une partie de l'image globale.

Les recherches sur les familles, les jumeaux et les études de génétique moléculaire ont confirmé une composante génétique importante des TSA, avec des variations dans plusieurs gènes associées à ces troubles. L'autisme n'est pas causé par un seul gène, mais par une combinaison complexe de variations génétiques, nécessitant des études et analyses génétiques supplémentaires pour identifier ces gènes.

*Conclusion et
perspectives*

Conclusion et perspectives

L'autisme est un défi majeur contemporain pour la santé publique et la société. Son incidence croissante et ses répercussions significatives sur la vie quotidienne des individus atteints, de leur famille et de la communauté soulignent l'importance d'une recherche approfondie pour mieux comprendre ce trouble neurodéveloppementales. Dans cette perspective, nous avons entamé une étude épidémiologique descriptive, dans l'Est Algérien afin de contribuer à la compréhension et à la résolution de ces défis.

Nos résultats révèlent plusieurs éléments clés. Tout d'abord, une prédominance masculine est observée, ainsi qu'une tendance où les enfants cadets sont plus susceptibles de présenter ce trouble. Par ailleurs, l'âge avancé des parents (> 34 ans), en particulier des pères, à la naissance de l'enfant, apparaît comme un facteur de risque accru d'autisme. Leur niveau socioculturel semble également jouer un rôle, dont les parents plus éduqués étant plus susceptibles de signaler des inquiétudes précoces.

Certains événements prénataux, comme la fièvre maternelle au deuxième trimestre, l'exposition au tabac, le stress, et des complications à l'accouchement (forceps, asphyxie), augmentent également ce risque. Il convient également de noter que les antécédents médicaux familiaux tels que le diabète, l'hypertension, et l'épilepsie ont été fréquemment observés chez nos patients, suggérant une composante génétique significative, ainsi qu'une prévalence élevée de plusieurs comorbidités.

Notre enquête nous a permis de tracer un arbre généalogique de l'une des familles. Les arbres généalogiques peuvent jouer un rôle important dans la recherche sur l'autisme, en particulier pour étudier les aspects génétiques. En combinant des données sur les arbres généalogiques avec des informations sur les profils génétiques des membres de la famille, les chercheurs peuvent identifier des gènes candidats potentiellement impliqués dans l'autisme.

Malgré les défis rencontrés lors de notre étude, tels que la taille restreinte de l'échantillon et les difficultés logistiques, nos résultats fournissent des perspectives importantes pour orienter les futures recherches sur l'autisme dans la région. Nous proposons plusieurs recommandations pour surmonter ces limitations :

- Investiguer d'autres méthodes de collecte de données, comme les enquêtes en ligne, afin d'élargir la diversité de l'échantillon et d'obtenir des résultats plus représentatifs.
- Favoriser la création d'associations de parents pour accroître la sensibilisation et la prise en charge précoce.

Conclusion et perspectives

- Mettre en place un diagnostic génétique afin d'assurer un dépistage précoce et plus précis de ce trouble.
- Développer des stratégies intégrées pour traiter efficacement les comorbidités fréquentes.

Références bibliographiques

1. **Abdelaziz, E. M., Alsadaan, N., Alqahtani, M., Elsharkawy, N. B., Ouda, M. M. A., Ramadan, O. M. E., Shaban, M., & Shokre, E. S. (2024).** Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy (CBT) on Psychological Distress among Mothers of Children with Autism Spectrum Disorder: The Role of Problem-Solving Appraisal. *Behavioral Sciences*, 14(1), 46. <https://doi.org/10.3390/bs14010046>
2. **Abreu, N. J., Chiujea, M., Liu, S., Zhang, B., & Spence, S. (2024).** Factors associated with underutilization of genetic testing in autism spectrum disorders. *Pediatric Neurology*, 150, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.10.002>
3. **Ahmed, S., Rakib, A., Uddin, M. M. N., Islam, M. S., Ullah, S., & Emran, T. B. (2021).** Association of reelin gene (RELN) polymorphism with autism spectrum disorder in the Bangladeshi population. *Meta Gene*, 29, 100901. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100901>
4. **Alenezi, S., Alyahya, A., & Aldhalaan, H. (2021).** Autism Spectrum Disorder (ASD) and Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) With Language Impairment Accompanied by Developmental Disability Caused by Forkhead Box Protein 1 (FOXP1) Exon Deletion: A Case Report. *Cureus*, 13(12), e20595. <https://doi.org/10.7759/cureus.20595>
5. **Alghamdi, M. A., O'Donnell-Luria, A., Almontashiri, N. A., AlAali, W. Y., Ali, H. H., & Levy, H. L. (2023).** Classical phenylketonuria presenting as maternal PKU syndrome in the offspring of an intellectually normal woman. *JIMD reports*, 64(5), 312–316. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12384>
6. **Alkhalidy, H., Abushaikha, A., Alnaser, K., Obeidat, M. D., & Al-Shami, I. (2021).** Nutritional status of pre-school children and determinant factors of Autism: a Case-Control Study. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.627011>
7. **Al-Mamari, W., Idris, A. B., Al-Zadjali, A. A., Jalees, S., Murthi, S., Al-Jabri, M., Gabr, A., & Fombonne, E. (2021).** Parental Age and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Oman: A case-control study. *Sultan Qaboos University medical journal*, 21(3), 465–471. <https://doi.org/10.18295/squmj.4.2021.024>
8. **Alvares, G. A., Licari, M. K., Stevenson, P. G., Bebbington, K., Cooper, M. N., Glasson, E. J., Tan, D. W., Uljarević, M., Varcin, K. J., Wray, J., & Whitehouse, A. J. O. (2021).** Investigating associations between birth order and autism diagnostic phenotypes. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 62(8), 961–970. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13349>

9. **American Psychiatric Association. (1968).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (2nd ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association
10. **American Psychiatric Association. (1994).** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association
11. **American Psychiatric Association. (2000).** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association
12. **American Psychiatric Association. (2013).** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association
13. **Amnuaylojaroen, T., Parasin, N., & Saokaew, S. (2024).** Exploring the Association between Early-Life Air Pollution exposure and autism Spectrum Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Toxicology*, 125, 108582. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108582>
14. **Anna, S., & Magdalena, J. (2023).** Editorial: Epigenomic contributions to autism spectrum disorders. *Frontiers in neuroscience*, 17, 1177378. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1177378>
15. **Antoun, S., Ellul, P., Peyre, H., Rosenzweig, M., Gressens, P., Klatzmann, D., & Delorme, R. (2021).** Fever during pregnancy as a risk factor for neurodevelopmental disorders: results from a systematic review and meta-analysis. *Molecular Autism*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00464-4>
16. **Ascaso, Á., Arnedo, M., Puisac, B., Latorre-Pellicer, A., Del Rincón, J., Bueno-Lozano, G., Pié, J., & Ramos, F. J. (2024).** Cornelia de Lange Spectrum. *Anales de pediatria*, S2341-2879(24)00138-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.04.012>
17. **Asperger, H. (1944).** Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 117(1), 76–136. <https://doi.org/10.1007/bf01837709>
18. **Autisme Algérie (2021).** État des lieux sur l'autisme en Algérie. <https://autisme.sante.gov.dz/fr/autisme-en-algerie/etat-des-lieux-sur-lautisme-en-algerie/>
19. **Avenet, S., Lemaître, M., & Vallée, L. (2016).** DSM5 : quels changements pour les troubles spécifiques du langage oral? *Neuropsychiatrie De L'Enfance Et De L'Adolescence*, 64(2), 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2015.12.002>

20. **Bach, B., Vestergaard, M., & Lind, M. (2023).** Differential Diagnosis of ICD-11 Personality Disorder and Autism Spectrum Disorder in Adolescents. *Children (Basel)*, 10(6), 992. <https://doi.org/10.3390/children10060992>
21. **Bai, D., Marrus, N., Yip, B. H. K., Reichenberg, A., Constantino, J. N., & Sandin, S. (2020).** Inherited Risk for Autism Through Maternal and Paternal Lineage. *Biological psychiatry*, 88(6), 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.013>
22. **Balachandar, V., Rajagopalan, K., Jayaramayya, K., Jeevanandam, M., & Iyer, M. (2020).** Mitochondrial dysfunction: A hidden trigger of autism?. *Genes & diseases*, 8(5), 629–639. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.07.002>
23. **Banerjee, N., & Adak, P. (2022).** Birth related parameters are important contributors in autism spectrum disorders. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18628-4>
24. **Bartak, L., & Rutter, M. (1973).** Special educational treatment of autistic children: a comparative study. 1. Design of study and characteristics of units. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 14(3), 161–179. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1973.tb01185.x>
25. **Batista, M. C., Rodríguez, D. a. O., & Pow-Hing, G. P. O. (2023).** Papel de la epigenética en el origen del autismo. *RECIMUNDO*, 7(3), 228–237. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(3\).sep.2023.228-237](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(3).sep.2023.228-237)
26. **Bay, H., Haghighatfard, A., Karimipour, M., Seyedena, S. Y., & Hashemi, M. (2023).** Expression alteration of Neuroligin family gene in attention deficit and hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 139, 104558. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2023.104558>
27. **Beaulne, J. (2012).** "Comprendre l'autisme de Kanner : les prémices d'un changement de paradigme?" *Journal of Developmental Disabilities*, 18(1), p. 45.
28. **Bennett, J. A., Germani, T., Haqq, A. M., & Zwaigenbaum, L. (2015).** Autism spectrum disorder in Prader-Willi syndrome: A systematic review. *American journal of medical genetics. Part A*, 167A(12), 2936–2944. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37286>
29. **Bettelheim, B. (1967).** "La Forteresse vide : Regards sur l'autisme." Paris : Éditions Robert Laffont.
30. **Blanc, R., Latinus, M., Guidotti, M., Adrien, J., Roux, S., Dansart, P., Barthélémy, C., Rambault, A., Bonnet-Brilhault, F., & Malvy, J. (2021).** Early intervention in Severe autism: positive outcome using exchange and development therapy. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.785762>

31. Bolduc, M., & Poirier, N. (2017). La démarche et les outils d'évaluation clinique du trouble du spectre de l'autisme à l'ère du DSM-5. *Revue De Psychoéducation*, 46(1), 73–97. <https://doi.org/10.7202/1039682ar>
32. Botelho, R. M., Silva, A. L. M., & Borbely, A. U. (2024). The autism spectrum disorder and its possible origins in pregnancy. *International Journal of Environmental Research and Public Health/International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(3), 244. <https://doi.org/10.3390/ijerph21030244>
33. Botsas, G., Koidou, E., Chatzinikolaou, K., & Grouios, G. (2023). Environmental Influences on Individuals with Autistic Spectrum Disorders with Special Emphasis on Seasonality: An Overview. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(12), 1851. <https://doi.org/10.3390/children10121851>
34. Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., & Buitelaar, J. (2024). Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-Morbidities in Children and Adolescents: A Systematic literature review. *Focus/Focus (American Psychiatric Publishing. Online)*, 22(2), 212–228. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.24022005>
35. Cameli, C., Viggiano, M., Rochat, M. J., Maresca, A., Caporali, L., Fiorini, C., Palombo, F., Magini, P., Duardo, R. C., Ceroni, F., Scaduto, M. C., Posar, A., Seri, M., Carelli, V., Visconti, P., Bacchelli, E., & Maestrini, E. (2021). An increased burden of rare exonic variants in NRXN1 microdeletion carriers is likely to enhance the penetrance for autism spectrum disorder. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(5), 2459–2470. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16161>
36. Chakraborty, S., Bhatia, T., Antony, N., Roy, A. D., Shriharsh, V., Sahay, A., Brar, J. S., Iyengar, S., Singh, R., Nimgaonkar, V. L., & Deshpande, S. N. (2022). Comparing the Indian Autism Screening Questionnaire (IASQ) and the Indian Scale for Assessment of Autism (ISAA) with the Childhood Autism Rating Scale–Second Edition (CARS2) in Indian settings. *PloS One*, 17(9), e0273780. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273780>
37. Chen, C. H., Huang, C. C., Cheng, M. C., Chiu, Y. N., Tsai, W. C., Wu, Y. Y., Liu, S. K., & Gau, S. S. (2014). Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders. *Molecular autism*, 5, 36. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-36>
38. Chen, M., Lin, Y., Yu, C., Fu, R., Shentu, H., Yao, J., Huang, J., He, Y., & Yu, M. (2024). Effect of cesarean section on the risk of autism spectrum disorders/attention deficit hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 309(2), 439–455. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07059-9>

39. **Chen, W., Zhao, H., & Li, Y. (2023).** Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 333. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>
40. **Chung, K. M., Chung, E., & Lee, H. (2024).** Behavioral Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Brief Review and Guidelines With a Specific Focus on Applied Behavior Analysis. *Soa--ch'ongsonyon chongsin uihak = Journal of child & adolescent psychiatry*, 35(1), 29–38. <https://doi.org/10.5765/jkacap.230019>
41. **Clyde, A., Bismar, D., Agnew, G., & Kuper, L. E. (2022).** Autism Spectrum Disorder and Anxiety among Transgender Youth: Use of the Social Communication Questionnaire (SCQ). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 54(2), 615–627. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05814-6>
42. **Cook, E. H., Jr, Courchesne, R. Y., Cox, N. J., Lord, C., Gonen, D., Guter, S. J., Lincoln, A., Nix, K., Haas, R., Leventhal, B. L., & Courchesne, E. (1998).** Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *American journal of human genetics*, 62(5), 1077–1083. <https://doi.org/10.1086/301832>
43. **Cooper, J. N., Mittal, J., Sangadi, A., Klassen, D. L., King, A. M., Zalta, M., Mittal, R., & Eshraghi, A. A. (2024).** Landscape of NRXN1 Gene Variants in Phenotypic Manifestations of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 13(7), 2067. <https://doi.org/10.3390/jcm13072067>
44. **Cummings, K., Watkins, A., Jones, C., Dias, R., & Welham, A. (2022).** Behavioural and psychological features of PTEN mutations: a systematic review of the literature and meta-analysis of the prevalence of autism spectrum disorder characteristics. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09406-w>
45. **Dai, Y. G., Porto, K., Skapek, M., Barton, M., Dumont-Mathieu, T., Fein, D., & Robins, D. L. (2020).** Comparison of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up (M-CHAT-R/F) Positive Predictive Value by Race. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(3), 855–867. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04428-0>
46. **De Giambattista, C., Ventura, P., Trerotoli, P., Margari, F., & Margari, L. (2021).** Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Focus on high functioning children and adolescents. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.539835>
47. **De Giambattista, C., Ventura, P., Trerotoli, P., Margari, M., Palumbi, R., & Margari, L. (2018).** Subtyping the Autism Spectrum Disorder: Comparison of Children with High

- Functioning Autism and Asperger Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(1), 138–150. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3689-4>
48. Delehanty, A., Lorio, C. M., Romano, M., Brown, J. A., Woods, J., & Wetherby, A. M. (2024). Social communication and parent verbal responsiveness across interaction contexts in toddlers on the autism spectrum. *American Journal of Speech-language Pathology*, 1–17. https://doi.org/10.1044/2024_ajslp-23-00319
49. Demirci E. (2017). Autism Spectrum Disorder and Phenylketonuria: Dizygotic Twins with Double Syndrome. *Noro psikiyatri arsivi*, 54(1), 92–93. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12500>
50. Deschamps G. N. (2022). Cornelia de Lange Syndrome. *Neonatal network : NN*, 41(3), 145–149. <https://doi.org/10.1891/NN-2021-0011>
51. Dhanasekara, C. S., Ancona, D., Cortes, L., Hu, A., Rimu, A. H., Robohm-Leavitt, C., Payne, D., Wakefield, S. M., Mastergeorge, A. M., & Kahathuduwa, C. N. (2023). Association Between Autism Spectrum Disorders and Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 177(3), 248–257. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.5629>
52. Di Vara, S., Guerrera, S., Menghini, D., Scibelli, F., Lupi, E., Valeri, G., & Vicari, S. (2024). Characterizing individual differences in children and adolescents with autism spectrum disorder: a descriptive study. *Frontiers in Psychology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1323787>
53. Dimian, A. F., Estes, A. M., Dager, S., Piven, J., Wolff, J. J., & IBIS Network (2023). Predicting self-injurious behavior at age three among infant siblings of children with autism. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 16(9), 1670–1680. <https://doi.org/10.1002/aur.2981>
54. Dupré, A., & Spano, P. S. (2023). DSM-5 and Clinical Child Psychology. In *Autism and child psychopathology series* (pp. 79–95). https://doi.org/10.1007/978-3-031-24926-6_5
55. Dutto, I., Gerhards, J., Herrera, A., Souckova, O., Škopová, V., Smak, J. A., Junza, A., Yanes, O., Boeckx, C., Burkhalter, M. D., Zikánová, M., Pons, S., Philipp, M., Lüders, J., & Stracker, T. H. (2022). Pathway-specific effects of ADSL deficiency on neurodevelopment. *eLife*, 11, e70518. <https://doi.org/10.7554/eLife.70518>
56. Elhassan, M., & Alshaban, F. (2019, June 1). Consanguinity among Autistic individuals:
57. Fan, C., Gao, Y., Liang, G., Huang, L., Wang, J., Yang, X., Shi, Y., Dräger, U. C., Zhong, M., Gao, T., & Yang, X. (2020). Transcriptomics of Gabra4 knockout mice reveals

- common NMDAR pathways underlying autism, memory, and epilepsy. *Molecular Autism*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13229-020-0318-9>
- 58. Farr, C. V., El-Kasaby, A., Freissmuth, M., & Sucic, S. (2020).** The Creatine Transporter Unfolded: A Knotty Premise in the Cerebral Creatine Deficiency Syndrome. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 12, 588954. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.588954>
- 59. Folstein, S. E., & Rutter, M. (1977).** Genetic influences and infantile autism. *Nature*, 265(5596), 726–728. <https://doi.org/10.1038/265726a0>
- 60. Folstein, S., & Rutter, M. (1977).** Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 18(4), 297–321. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1977.tb00443.x>
- 61. Fowler, S. P., De Porras, D. G. R., Swartz, M. D., Granados, P. S., Heilbrun, L. P., & Palmer, R. F. (2023).** Daily Early-Life Exposures to Diet Soda and Aspartame Are Associated with Autism in Males: A Case-Control Study. *Nutrients*, 15(17), 3772. <https://doi.org/10.3390/nu15173772>
- 62. Freitag, C. M., Chiocchetti, A. G., Haslinger, D., Yousaf, A., & Waltes, R. (2021).** Genetische Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf die neurale Entwicklung bei Autismus-Spektrum-Störungen [Genetic risk factors and their influence on neural development in autism spectrum disorders]. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 50(3), 187–202. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000803>
- 63. Frye, R. E. (2020).** Mitochondrial dysfunction in autism Spectrum Disorder: unique abnormalities and targeted treatments. *Seminars in Pediatric Neurology*, 35, 100829. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100829>
- 64. Frye, R. E., & Rossignol, D. A. (2011).** Mitochondrial dysfunction can connect the diverse medical symptoms associated with autism spectrum disorders. *Pediatric research*, 69(5 Pt 2), 41R–7R. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212f16b>
- 65. Fucà, E., Guerrera, S., Valeri, G., Casula, L., Novello, R. L., Menghini, D., & Vicari, S. (2023).** Psychiatric Comorbidities in Children and Adolescents with High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Study on Prevalence, Distribution and Clinical Features in an Italian Sample. *Journal of Clinical Medicine*, 12(2), 677. <https://doi.org/10.3390/jcm12020677>
- 66. Gäebel, W., Salveridou-Hof, E., Kresse, A., Kadakia, R. F., & Reed, G. M. (2024).** Development and current status of ICD-11 Mental, behavioral, or neurodevelopmental disorders. In *Cambridge University Press eBooks* (pp. 293–316). <https://doi.org/10.1017/9781009067287.018>

67. Gamsiz, E. D., Viscidi, E. W., Frederick, A. M., Nagpal, S., Sanders, S. J., Murtha, M. T., Schmidt, M., Simons Simplex Collection Genetics Consortium, Triche, E. W., Geschwind, D. H., State, M. W., Istrail, S., Cook, E. H., Jr, Devlin, B., & Morrow, E. M. (2013). Intellectual disability is associated with increased runs of homozygosity in simplex autism. *American journal of human genetics*, 93(1), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.06.004>
68. Gandhi, T., Canepa, C. R., Adeyelu, T. T., Adeniyi, P. A., & Lee, C. C. (2023). Neuroanatomical alterations in the CNTNAP2 mouse model of autism spectrum Disorder. *Brain Sciences*, 13(6), 891. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060891>
69. Gao, Y., Yu, Y., Xiao, J., Luo, J., Zhang, Y., Tian, Y., Zhang, J., Olsen, J., Li, J., & Liew, Z. (2020). Association of Grandparental and Parental Age at Childbirth With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA network open*, 3(4), e202868. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2868>
70. García-Cerro, S., Gómez-Garrido, A., Garcia, G., Crespo-Facorro, B., & Brites, D. (2024). Exploratory Analysis of MicroRNA Alterations in a Neurodevelopmental Mouse Model for Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *International journal of molecular sciences*, 25(5), 2786. <https://doi.org/10.3390/ijms25052786>
71. García-Ortiz, M. V., de la Torre-Aguilar, M. J., Morales-Ruiz, T., Gómez-Fernández, A., Flores-Rojas, K., Gil-Campos, M., Martín-Borreguero, P., Ariza, R. R., Roldán-Arjona, T., & Perez-Navero, J. L. (2021). Analysis of Global and Local DNA Methylation Patterns in Blood Samples of Patients With Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in pediatrics*, 9, 685310. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.685310>
72. Garcia-Oscos, F., Koch, T. M. I., Pancholi, H., Trusel, M., Daliparthi, V., Co, M., Park, S. E., Ayhan, F., Alam, D. H., Holdway, J. E., Konopka, G., & Roberts, T. F. (2021). Autism-linked gene FoxP1 selectively regulates the cultural transmission of learned vocalizations. *Science advances*, 7(6), eabd2827. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd2827>
73. Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–355. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
74. Garrabé, J. (2013). La Classification française des troubles mentaux et la Classification internationale des maladies : historique comparatif. *L'information psychiatrique*, 89, 319-326. <https://doi.org/10.1684/ipe.2013.1058>
75. Garrido, N., Cruz, F., Egea, R. R., Simon, C., Sadler-Riggelman, I., Beck, D., Nilsson, E., Ben Maamar, M., & Skinner, M. K. (2021). Sperm DNA methylation epimutation

- biomarker for paternal offspring autism susceptibility. *Clinical epigenetics*, 13(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00995-2>
76. Gatford, N. J. F., Deans, P. M., Duarte, R. R. R., Chennell, G., Sellers, K. J., Raval, P., & Srivastava, D. (2021). Neuroligin-3 and neuroligin-4X form nanoscopic clusters and regulate growth cone organization and size. *Human Molecular Genetics Online/Human Molecular Genetics*, 31(5), 674–691. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab277>
77. Genovese, A., & Butler, M. G. (2023). The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes*, 14(3), 677. <https://doi.org/10.3390/genes14030677>
78. Genovese, A., & Butler, M. G. (2024). Behavioral and psychiatric disorders in syndromic autism. *Brain Sciences*, 14(4), 343. <https://doi.org/10.3390/brainsci14040343>
79. Geoffroy, P., Guetta, M. & Étain, B. (2016). La génétique en psychiatrie : aspects fondamentaux. *L'information psychiatrique*, 92, 305-315. <https://doi.org/10.1684/ipe.2016.1478>
80. Ghaziuddin M. (2000). Autism in Down's syndrome: a family history study. *Journal of intellectual disability research : JIDR*, 44 (Pt 5), 562–566. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2788.2000.00271.x>
81. Gipson, T., Oller, D. K., Messinger, D. S., & Perry, L. K. (2023). Understanding speech and language in tuberous sclerosis complex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1149071>
82. Greaves-Lord, K., Skuse, D., & Mandy, W. (2022). Innovations of the ICD-11 in the Field of Autism Spectrum Disorder: A Psychological Approach. *Clinical psychology in Europe*, 4(Spec Issue), e10005. <https://doi.org/10.32872/cpe.10005>
83. Gupta, N., & Gupta, M. (2023). Diagnostic Overshadowing in High-Functioning Autism: Mirtazapine, buspirone, and Modified Cognitive Behavioral Therapy (CBT) as treatment options. *Curēus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.39446>
84. Hansen, S. N., Schendel, D. E., Francis, R. W., Windham, G. C., Bresnahan, M., Levine, S. Z., Reichenberg, A., Gissler, M., Kodesh, A., Bai, D., Yip, B. H. K., Leonard, H., Sandin, S., Buxbaum, J. D., Hultman, C., Sourander, A., Glasson, E. J., Wong, K., Öberg, R., & Parner, E. T. (2019). Recurrence Risk of Autism in Siblings and Cousins: A Multinational, Population-Based Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 58(9), 866–875. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.017>
85. Harris J. (2018). Leo Kanner and autism: a 75-year perspective. *International review of psychiatry* (Abingdon, England), 30(1), 3–17. <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1455646>

86. Harstad, E., Hanson, E., Brewster, S. J., DePillis, R., Milliken, A. L., Aberbach, G., Sideridis, G., & Barbaresi, W. J. (2023). Persistence of Autism Spectrum Disorder From Early Childhood Through School Age. *JAMA pediatrics*, 177(11), 1197–1205. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.4003>
87. Hegarty, J. P., 2nd, Monterrey, J. C., Tian, Q., Cleveland, S. C., Gong, X., Phillips, J. M., Wolke, O. N., McNab, J. A., Hallmayer, J. F., Reiss, A. L., Hardan, A. Y., & Lazzeroni, L. C. (2024). A Twin Study of Altered White Matter Heritability in Youth With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 63(1), 65–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2023.05.030>
88. Hertz-Picciotto, I., Korrick, S. A., Ladd-Acosta, C., Karagas, M. R., Lyall, K., Schmidt, R. J., Dunlop, A. L., Croen, L. A., Dabelea, D., Daniels, J. L., Duarte, C. S., Fallin, M. D., Karr, C. J., Lester, B., Leve, L. D., Li, Y., McGrath, M., Ning, X., Oken, E., . . . Musci, R. J. (2022). Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts. *Autism Research*, 15(3), 551–569. <https://doi.org/10.1002/aur.2665>
89. Hewitson, L., Mathews, J. A., Devlin, M., Schutte, C., Lee, J., & German, D. C. (2021). Blood biomarker discovery for autism spectrum disorder: A proteomic analysis. *PloS One*, 16(2), e0246581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246581>
90. Hisle-Gorman, E., Susi, A., Stokes, T., Gorman, G., Erdie-Lalena, C., & Nylund, C. M. (2018). Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatric Research*, 84(2), 190–198. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.23>
91. Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational pediatrics*, 9(Suppl 1), S55–S65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
92. Hoffmann, T. J., Windham, G. C., Anderson, M., Croen, L. A., Grether, J. K., & Risch, N. (2014). Evidence of reproductive stoppage in families with autism spectrum disorder: a large, population-based cohort study. *JAMA psychiatry*, 71(8), 943–951. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.420>
93. Hogart, A., Wu, D., LaSalle, J. M., & Schanen, N. C. (2010). The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiology of disease*, 38(2), 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.08.011>
94. Hope, H., Pierce, M., Gabr, H., Radojčić, M. R., Swift, E., Taxiarchi, V. P., & Abel, K. M. (2024). The causal association between maternal depression, anxiety, and infection in pregnancy and neurodevelopmental disorders among 410 461 children: a population study

- using quasi-negative control cohorts and sibling analysis. *Psychological Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/s0033291723003604>
95. Hornig, M., Bresnahan, M. A., Che, X., Schultz, A. F., Ukaigwe, J. E., Eddy, M. L., Hirtz, D., Gunnes, N., Lie, K. K., Magnus, P., Mjaaland, S., Reichborn-Kjennerud, T., Schjølberg, S., Øyen, A., Levin, B., Susser, E. S., Stoltenberg, C., & Lipkin, W. I. (2017). Prenatal fever and autism risk. *Molecular Psychiatry*, 23(3), 759–766. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.119>
96. Hu, C., He, L., Li, H., Ding, Y., Zhang, K., Li, D., Zhu, G., Wu, B., Xu, X., & Xu, Q. (2022). Clinical Targeted Panel Sequencing Analysis in Clinical Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorder in China. *Genes*, 13(6), 1010. <https://doi.org/10.3390/genes13061010>
97. Hume, K., Plavnick, J. B., & Odom, S. L. (2012). Promoting Task Accuracy and Independence in Students with Autism Across Educational Setting Through the Use of Individual Work Systems. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(10), 2084–2099. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1457-4>
98. Hus, V., & Lord, C. (2014). The Autism Diagnostic Observation Schedule, Module 4: Revised Algorithm and Standardized Severity Scores. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8), 1996–2012. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2080-3>
99. Hwang, J. W., & Lee, J. S. (2024). Korean Clinical Guideline for Autism Spectrum Disorder - Clinical Features, Course, Epidemiology, and Cause. *Soa--ch'ongsonyon chongsin uihak = Journal of child & adolescent psychiatry*, 35(1), 8–14. <https://doi.org/10.5765/jkacap.230040>
100. Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., & COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS (2020). Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
101. Jang, W. E., Park, J. H., Park, G., Bang, G., Na, C. H., Kim, J. Y., Kim, K. Y., Kim, K. P., Shin, C. Y., An, J. Y., Lee, Y. S., & Kim, M. S. (2023). Cntnap2-dependent molecular networks in autism spectrum disorder revealed through an integrative multi-omics analysis. *Molecular psychiatry*, 28(2), 810–821. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01822-1>
102. Janin-Duc, D. (2013). La clinique des autismes et leurs contextes thérapeutiques. *La revue lacanienne*, 14, 129-146. <https://doi.org/10.3917/lrl.131.0129>

103. **Jelin, A. C., & Vora, N. L. (2018).** Whole exome sequencing. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(1), 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.10.003>
104. **Jenner, L. C., Richards, C., Howard, R., & Moss, J. (2023).** Heterogeneity of autism characteristics in Genetic Syndromes: Key considerations for assessment and support. *Current Developmental Disorders Reports*, 10(2), 132–146. <https://doi.org/10.1007/s40474-023-00276-6>
105. **Jiang, Y., Guo, C., Kuang, M., Lin, L., Xu, G., Pan, N., Weng, X., Jing, J., Shi, L., Yi, Q., & Wang, X. (2024).** Examining associations of folic acid supplements administered to mothers during pre-conceptional and prenatal periods with autism spectrum disorders in their offspring: insights from a multi-center study in China. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1321046>
106. **Joly-Amado, A., Kulkarni, N., & Nash, K. R. (2023).** Reelin Signaling in Neurodevelopmental Disorders and Neurodegenerative Diseases. *Brain sciences*, 13(10), 1479. <https://doi.org/10.3390/brainsci13101479>
107. **Jomura, R., Sawada, M., Tega, Y., Akanuma, S. I., Tachikawa, M., & Hosoya, K. I. (2024).** Molecular Mechanism of SLC6A8 Dysfunction with c.1699T > C (p.S567P) Mutation in Cerebral Creatine Deficiency Syndromes. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 47(1), 187–191. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00586>
108. **Jossin, Y. (2020).** Reelin functions, mechanisms of action and signaling pathways during brain development and maturation. *Biomolecules*, 10(6), 964. <https://doi.org/10.3390/biom10060964>
109. **Juan, C. X., Mao, Y., Han, X., Qian, H. Y., & Chu, K. K. (2024).** EGR1 Regulates SHANK3 Transcription at Different Stages of Brain Development. *Neuroscience*, 540, 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.01.006>
110. **Julich, K., Sahin, M. (2014).** Autism Spectrum Disorders in Tuberous Sclerosis. In: Patel, V., Preedy, V., Martin, C. (eds) *Comprehensive Guide to Autism*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4788-7_184
111. **Kalra, R., Gupta, M., & Sharma, P. (2023).** Recent advancement in interventions for autism spectrum disorder: A review. *Journal of Neurorestoratology*, 11(3), 100068. <https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2023.100068>
112. **Kaltsas, A., Moustakli, E., Zikopoulos, A., Georgiou, I., Dimitriadis, F., Symeonidis, E. N., Markou, E., Michaelidis, T. M., Tien, D. M. B., Giannakis, I.,**

- Ioannidou, E. M., Papatsoris, A., Tsounapi, P., Takenaka, A., Sofikitis, N., & Zachariou, A. (2023). Impact of advanced paternal age on fertility and risks of genetic disorders in offspring. *Genes*, 14(2), 486. <https://doi.org/10.3390/genes14020486>
113. **Kamp-Becker I. (2024).** Autism spectrum disorder in ICD-11-a critical reflection of its possible impact on clinical practice and research. *Molecular psychiatry*, 10.1038/s41380-023-02354-y. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02354-y>
114. **Kanner, L. (1943).** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217–250.
115. **Karalis, V., Wood, D., Teaney, N. A., & Sahin, M. (2024).** The role of TSC1 and TSC2 proteins in neuronal axons. *Molecular psychiatry*, 10.1038/s41380-023-02402-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02402-7>
116. **Karim, S., Hussein, I. R., Schulten, H. J., Alsaedi, S., Mirza, Z., Al-Qahtani, M., & Chaudhary, A. (2023).** Identification of Extremely Rare Pathogenic CNVs by Array CGH in Saudi Children with Developmental Delay, Congenital Malformations, and Intellectual Disability. *Children (Basel, Switzerland)*, 10(4), 662. <https://doi.org/10.3390/children10040662>
117. **Kereszturi É. (2023).** Diversity and Classification of Genetic Variations in Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*, 24(23), 16768. <https://doi.org/10.3390/ijms242316768>
118. **Kim, J. I., & Yoo, H. J. (2024).** Diagnosis and Assessment of Autism Spectrum Disorder in South Korea. *Soa--ch'ongsonyon chongsin uihak = Journal of child & adolescent psychiatry*, 35(1), 15–21. <https://doi.org/10.5765/jkacap.230009>
119. **Kim, Y. R., Song, D. Y., Bong, G., Han, J. H., & Yoo, H. J. (2023).** Loss of Acquired Skills: Regression in Young Children With Autism Spectrum Disorders. *Soa--ch'ongsonyon chongsin uihak = Journal of child & adolescent psychiatry*, 34(1), 51–56. <https://doi.org/10.5765/jkacap.220029>
120. **Kinney, D., Munir, K., Crowley, D., & Miller, A. (2008).** Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews/Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1519–1532. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.06.004>
121. **Kucińska, A., Hawula, W., Rutkowska, L., Wysocka, U., Kępczyński, Ł., Piotrowicz, M., Chilarska, T., Wieczorek-Cichecka, N., Połatyńska, K., Przysło, Ł., & Gach, A. (2024).** The Use of CGH Arrays for Identifying Copy Number Variations in Children with Autism Spectrum Disorder. *Brain sciences*, 14(3), 273. <https://doi.org/10.3390/brainsci14030273>

122. Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Lundström, S., Sandin, S., Chizarifard, A., Bölte, S., Lichtenstein, P., & Frans, E. (2019). Reproductive stoppage in autism spectrum disorder in a population of 2.5 million individuals. *Molecular autism*, 10, 45. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0300-6>
123. Kumaki, Y., Olsen, S., Suenaga, M., Nakagawa, T., Uetake, H., & Ikeda, S. (2021). Comprehensive Genomic Profiling of Circulating Cell-Free DNA Distinguishes Focal MET Amplification from Aneuploidy in Diverse Advanced Cancers. *Current Oncology*, 28(5), 3717–3728. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050317>
124. Langridge, A. T., Glasson, E. J., Nassar, N., Jacoby, P., Pennell, C., Hagan, R., Bourke, J., Leonard, H., & Stanley, F. J. (2013). Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. *PloS one*, 8(1), e50963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050963>
125. Laubscher, E., Pope, L., & Light, J. (2024). “You just want to be able to communicate with your child”: Parents’ Perspectives on Communication and AAC use for beginning communicators on the autism spectrum. *American Journal of Speech-language Pathology*, 33(2), 716–735. https://doi.org/10.1044/2023_ajslp-23-00254
126. Leow, K. Q., Tonta, M. A., Lu, J., Coleman, H. A., & Parkington, H. C. (2024). Towards understanding sex differences in autism spectrum disorders. *Brain Research*, 1833, 148877. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148877>
127. Lewis, C. R., Taguinod, F., Jepsen, W. M., Cohen, J., Agrawal, K., Huentelman, M. J., Smith, C. J., Ringenbach, S. D. R., & Braden, B. B. (2020). Telomere Length and Autism Spectrum Disorder Within the Family: Relationships With Cognition and Sensory Symptoms. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 13(7), 1094–1101. <https://doi.org/10.1002/aur.2307>
128. Li, Q., Li, Y., Liu, B., Chen, Q., Xing, X., Xu, G., & Yang, W. (2022). Prevalence of autism spectrum disorder among children and adolescents in the United States from 2019 to 2020. *JAMA Pediatrics*, 176(9), 943. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1846>
129. Li, X., Han, X., Tu, X., Zhu, D., Feng, Y., Jiang, T., Yang, Y., Qu, J., & Chen, J. G. (2019). An Autism-Related, Nonsense Foxp1 Mutant Induces Autophagy and Delays Radial Migration of the Cortical Neurons. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 29(7), 3193–3208. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy185>
130. Liang, C., Bai, Y., Hsu, J., Huang, K., Ko, N., Yeh, T., Chu, H., Tsai, S., Chen, T., & Chen, M. (2021). Associations of parental mental disorders and age with childhood

- mental disorders: a population-based cohort study with four million offspring. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(5), 825–833. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01914-3>
131. Lin, J., Costa, M. A., Rezende, V. L., Nascimento, R. R., Ambrósio, P. G., Madeira, K., Pearson, D. A., & Gonçalves, C. L. (2024). Risk factors and clinical profile of autism spectrum disorder in southern Brazil. *Journal of psychiatric research*, 169, 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.033>
132. Liu, K. Y., Teitler, J. O., Rajananda, S., Chegwin, V., Bearman, P. S., Hegyi, T., & Reichman, N. E. (2022). Elective Deliveries and the Risk of Autism. *American journal of preventive medicine*, 63(1), 68–76. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2022.01.024>
133. Liu, Y., Lv, Y., Zarrei, M., Dong, R., Yang, X., Higginbotham, E. J., Li, Y., Zhao, D., Song, F., Yang, Y., Zhang, H., Wang, Y., Scherer, S. W., & Gai, Z. (2022). Chromosomal microarray analysis of 410 Han Chinese patients with autism spectrum disorder or unexplained intellectual disability and developmental delay. *NPJ genomic medicine*, 7(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00271-z>
134. Lozano, R., Gbokie, C., Siper, P. M., Srivastava, S., Saland, J. M., Sethuram, S., Tang, L., Drapeau, E., Frank, Y., Buxbaum, J. D., & Kolevzon, A. (2021). FOXP1 syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09358-1>
135. Luo, R., Sanders, S. J., Tian, Y., Voineagu, I., Huang, N., Chu, S. H., Klei, L., Cai, C., Ou, J., Lowe, J. K., Hurles, M. E., Devlin, B., State, M. W., & Geschwind, D. H. (2012). Genome-wide transcriptome profiling reveals the functional impact of rare de novo and recurrent CNVs in autism spectrum disorders. *American journal of human genetics*, 91(1), 38–55. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.05.011>
136. Lyall, K., Song, L., Botteron, K., Croen, L. A., Dager, S. R., Fallin, M. D., Hazlett, H. C., Kauffman, E., Landa, R., Ladd-Acosta, C., Messinger, D. S., Ozonoff, S., Pandey, J., Piven, J., Schmidt, R. J., Schultz, R. T., Stone, W. L., Newschaffer, C. J., & Volk, H. E. (2020). The Association Between Parental Age and Autism-Related Outcomes in Children at High Familial Risk for Autism. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 13(6), 998–1010. <https://doi.org/10.1002/aur.2303>

137. Macari, S. L., Campbell, D., Gengoux, G. W., Saulnier, C. A., Klin, A. J., & Chawarska, K. (2012). Predicting developmental status from 12 to 24 months in infants at risk for Autism Spectrum Disorder : a preliminary report. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(12), 2636–2647. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1521-0>
138. Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., Furnier, S. M., Hallas, L., Hall-Lande, J., Hudson, A., Hughes, M. M., Patrick, M., Pierce, K., Poynter, J. N., Salinas, A., Shenouda, J., Vehorn, A., Warren, Z., Constantino, J. N., DiRienzo, M., ... Cogswell, M. E. (2021). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance summaries* (Washington, D.C. : 2002), 70(11), 1–16. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7011a1>
139. Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hughes, M. M., Ladd-Acosta, C. M., McArthur, D., Pas, E. T., Salinas, A., Vehorn, A., Williams, S., Esler, A., Grzybowski, A., Hall-Lande, J., . . . Shaw, K. A. (2023). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries*, 72(2), 1–14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
140. Maffre, T. (2019). *Autisme et psychomotricité* (2e édition), 10-16. https://books.google.dz/books?id=voqqDwAAQBAJ&pg=PA10&hl=fr&source=gsb_selected_pages&cad=1#v=onepage&q&f=false
141. Magdalena, H., Beata, K., Paprocka, J., Agnieszka, K. G., Szczepara-Fabian, M., Buczek, A., & Ewa, E. W. (2020). Preconception Risk Factors for Autism Spectrum Disorder - A Pilot Study. *Brain sciences*, 10(5), 293. <https://doi.org/10.3390/brainsci10050293>
142. Mahajan, M., & McLellan, A. (2020). Whole-Exome Sequencing (WES) for Illumina short read sequencers using Solution-Based Capture. In *Methods in molecular biology* (pp. 85–108). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9882-1_5
143. Mahboub, S., Al-Suhaibani, S., Ellatif, H. A., & Elkholi, S. M. (2023). Maternal- and child-related risk factors for autism during the perinatal period. *Middle East Current Psychiatry*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s43045-023-00326-0>

144. Mahboub, S., Al-Suhaibani, S., Ellatif, H. A., & Elkholi, S. M. (2023). Maternal- and child-related risk factors for autism during the perinatal period. *Middle East Current Psychiatry*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s43045-023-00326-0>
145. Mamidala, M. P., Kalikiri, M. K., Kumar, P. T. V. P., Rajesh, N., Vallamkonda, O. R., & Rajesh, V. (2014). Consanguinity in India and its association with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 8(2), 224–228. <https://doi.org/10.1002/aur.1431>
146. Mamo, S. A., Teshome, G. S., Tesfaye, T., & Goshu, A. T. (2022). Perinatal asphyxia and associated factors among neonates admitted to a specialized public hospital in South Central Ethiopia: A retrospective cross-sectional study. *PloS One*, 17(1), e0262619. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262619>
147. Mansour, A., Amer, A., Sobh, A. *et al.* (2024). Vitamin D profile in autism spectrum disorder children and its relation to the disease severity. *Egypt J Otolaryngol* 40, 7. <https://doi.org/10.1186/s43163-024-00573-w>
148. Mao, Y., Lin, X., Wu, Y., Lu, J., Shen, J., Zhong, S., Jin, X., & Ma, J. (2024). Additive interaction between birth asphyxia and febrile seizures on autism spectrum disorder: a population-based study. *Molecular autism*, 15(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13229-024-00596-3>
149. Maroon, M., Haddad, F., Doornaert, E., Allman, B., & Schmid, S. (2024). Investigating gene-environment interaction on attention in a double-hit model for Autism Spectrum Disorder. *PloS One*, 19(5), e0299380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299380>
150. Marshall, C. R., Noor, A., Vincent, J. B., Lionel, A. C., Feuk, L., Skaug, J., Shago, M., Moessner, R., Pinto, D., Ren, Y., Thiruvahindrapduram, B., Fiebig, A., Schreiber, S., Friedman, J., Ketelaars, C. E., Vos, Y. J., Ficicioglu, C., Kirkpatrick, S., Nicolson, R., Sloman, L., ... Scherer, S. W. (2008). Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *American journal of human genetics*, 82(2), 477–488. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.12.009>
151. Martini, M. I., Butwicka, A., Du Rietz, E., Kanina, A., Rosenqvist, M. A., Larsson, H., Lichtenstein, P., & Taylor, M. J. (2024). Age effects on autism heritability and etiological stability of autistic traits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13949>
152. McCauley, J. L., Olson, L. M., Delahanty, R., Amin, T., Nurmi, E. L., Organ, E. L., Jacobs, M. M., Folstein, S. E., Haines, J. L., & Sutcliffe, J. S. (2004). A linkage

- disequilibrium map of the 1-Mb 15q12 GABA(A) receptor subunit cluster and association to autism. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 131B(1), 51–59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30038>
153. McCoy, M. D., Sarasua, S. M., DeLuca, J. M., Davis, S., Rogers, R. C., Phelan, K., & Boccuto, L. (2024). Genetics of kidney disorders in Phelan-McDermid syndrome: evidence from 357 registry participants. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 39(3), 749–760. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06146-y>
154. Menold, M. M., Shao, Y., Wolpert, C. M., Donnelly, S. L., Raiford, K. L., Martin, E. R., Ravan, S. A., Abramson, R. K., Wright, H. H., DeLong, G. R., Cuccaro, M. L., Pericak-Vance, M. A., & Gilbert, J. R. (2001). Association analysis of chromosome 15 gabaa receptor subunit genes in autistic disorder. *Journal of neurogenetics*, 15(3-4), 245–259. <https://doi.org/10.3109/01677060109167380>
155. Miles J. H. (2011). Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 13(4), 278–294. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba>
156. Misès, R., Botbol, M., Bursztejn, C., Golse, B. & Portelli, C. (2020). Catégories de la CFTMEA – R-2020. Dans : Roger Misès éd., *Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent - R2020: Correspondances et transcodage - CIM10* (pp. 33-80). Rennes: Presses de l'EHESP. <https://doi.org/10.3917/ehesp.mises.2020.01.0033>
157. Misès, R., Bursztejn, C., Botbol, M., Coinçon, Y., Durand, B., Garrabé, J., Garret-Gloanec, N., Golse, B., Portelli, C., Raynaud, J., Schmit, G., & Thévenot, J. (2012). Une nouvelle version de la classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent: la CFTMEA R 2012, correspondances et transcodages avec l'ICD 10. *Neuropsychiatrie De L'Enfance Et De L'Adolescence*, 60(6), 414–418. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2012.05.578>
158. Mishra, A. (2024). A randomized controlled trial comparing Face-to-Face versus remote delivery of Low-Tech augmentative and alternative communication in nonspeaking children with autism spectrum disorder. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 1–12. https://doi.org/10.1044/2024_jslhr-23-00390
159. Morales-Marín, M. E., Castro Martínez, X. H., Centeno Cruz, F., Barajas-Olmos, F., Náfate López, O., Gómez Cotero, A. G., Orozco, L., & Nicolini Sánchez, H. (2023). Differential DNA Methylation from Autistic Children Enriches Evidence for Genes

- Associated with ASD and New Candidate Genes. *Brain sciences*, 13(10), 1420.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13101420>
160. Morton, E. A., Hall, A. N., Kwan, E., Mok, C., Queitsch, K., Nandakumar, V., Stamatoyannopoulos, J., Brewer, B. J., Waterston, R., & Queitsch, C. (2020). Challenges and Approaches to Genotyping Repetitive DNA. *G3 (Bethesda, Md.)*, 10(1), 417–430. <https://doi.org/10.1534/g3.119.400771>
161. Moura, J. D. C., Leal, J., Cunha, J. F., Seabra, D., Torres, S., Rocha, T., Lopes, I., & Barata, B. (2023). Autism spectrum disorders - gender differences and the diagnosis dilemma. *European Psychiatry*, 66(S1), S726. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.1523>
162. Mullin, L. J., Rutsohn, J., Gross, J. L., Caravella, K. E., Grzadzinski, R. L., Weisenfeld, L. A., Flake, L., Botteron, K. N., Dager, S. R., Estes, A. M., Pandey, J., Schultz, R. T., St John, T., Wolff, J. J., Shen, M. D., Piven, J., Hazlett, H. C., & Girault, J. B. (2024). Differential cognitive and behavioral development from 6 to 24 months in autism and fragile X syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 16(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s11689-024-09519-y>
163. Mustafa Yılmaz, Ogun Bebek, Ayberk Turkyilmaz. (2024). Smith-Lemli-Opitz Syndrome with Biallelic c.1295A>G (p.Tyr432Cys) Variant in the DHCR7 Gene in a 73-Year-Old Woman: Report of the Oldest Patient. *Molecular Syndromology*. <https://doi.org/10.1159/000536343>
164. Nabi, S. U., Rehman, M. U., Arafah, A., Taifa, S., Khan, I. S., Khan, A., Rashid, S., Jan, F., Wani, H. A., & Ahmad, S. F. (2023). Treatment of Autism Spectrum Disorders by Mitochondrial-targeted Drug: Future of Neurological Diseases Therapeutics. *Current neuropharmacology*, 21(5), 1042–1064. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666221121095618>
165. Nagai, Y., Mizutani, Y., Nomura, K., Uemura, O., Saitoh, S., & Iwata, O. (2023). Autistic traits of children born very preterm assessed using Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition. *Early Human Development*, 176, 105716. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105716>
166. Napolitano, A., Schiavi, S., La Rosa, P., Rossi-Espagnet, M. C., Petrillo, S., Bottino, F., Tagliente, E., Longo, D., Lupi, E., Casula, L., Valeri, G., Piemonte, F., Trezza, V., & Vicari, S. (2022). Sex differences in autism spectrum Disorder: diagnostic, neurobiological, and behavioral features. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.889636>

167. Nguyen, T. A., Lehr, A. W., & Roche, K. W. (2020). Neuroligins and Neurodevelopmental Disorders: X-Linked Genetics. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 12, 33. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00033>
168. Nicolaidis, C., Kripke, C., & Raymaker, D. (2014). Primary care for adults on the autism spectrum. *Medical Clinics of North America/the æMedical Clinics of North America*, 98(5), 1169–1191. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.011>
169. Nisar, S., & Haris, M. (2023). Neuroimaging genetics approaches to identify new biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry*, 28, 4995–5008. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02060-9>
170. Nomura, T. (2021). Interneuron dysfunction and inhibitory deficits in autism and fragile X syndrome. *Cells*, 10(10), 2610. <https://doi.org/10.3390/cells10102610>
171. Ochoa-Lubinoff, C., Makol, B. A., & Dillon, E. F. (2023). Autism in Women. *Neurologic clinics*, 41(2), 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.10.006>
172. Ohki, C. M. Y., Benazzato, C., van der Linden, *et al.* (2024). Zika virus infection impairs synaptogenesis, induces neuroinflammation, and could be an environmental risk factor for autism spectrum disorder outcome. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1870(5), 167097. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167097>
173. Oliver, C., Berg, K., Moss, J., Arron, K., & Burbidge, C. (2010). Delineation of behavioral phenotypes in genetic syndromes: characteristics of autism spectrum disorder, affect and hyperactivity. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(8), 1019–1032. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1125-5>
174. Organisation mondiale de la santé. (2018). L'Organisation mondiale de la santé met à jour sa classification de l'autisme dans la CIM-11 – Autism Europe.
175. O'Roak, B. J., Deriziotis, P., Lee, C., Vives, L., Schwartz, J. J., Girirajan, S., Karakoc, E., Mackenzie, A. P., Ng, S. B., Baker, C., Rieder, M. J., Nickerson, D. A., Bernier, R., Fisher, S. E., Shendure, J., & Eichler, E. E. (2011). Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nature genetics*, 43(6), 585–589. <https://doi.org/10.1038/ng.835>
176. Ou, J., Dong, H., Dai, S., Hou, Y., Wang, Y., Lu, X., Xun, G., Xia, K., Zhao, J., & Shen, Y. (2024). Development and validation of a risk score model for predicting autism based on pre- and perinatal factors. *Frontiers in Psychiatry*, 15. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1291356>

177. Panerai, S., Catania, V., Ingoglia, S., Ruccella, D., Ferri, R., Zingale, M., Fasciana, D., & Elia, M. (2023). Eating and sensory features of children with autism spectrum disorder and their typically developing peers. *the American Journal of Occupational Therapy*, 77(6). <https://doi.org/10.5014/ajot.2023.050226>
178. Parisi, L., Di Filippo, T., & Roccella, M. (2015). Behavioral Phenotype and Autism Spectrum Disorders in Cornelia de Lange Syndrome. *Mental illness*, 7(2), 5988. <https://doi.org/10.4081/mi.2015.5988>
179. Pedersen, J. H., Skytthe, A., Bybjerg-Grauholm, J., Kücüküydiz, A. S., Skov, L., Debes, N. M., & Tümer, Z. (2022). Concordance and comorbidities among monozygotic twins with tic disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 146, 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.11.019>
180. Pfirmann, P., Combe, C., & Rigother, C. (2021). Sclérose tubéreuse de Bourneville : mise au point [Tuberous sclerosis complex: A review]. *La Revue de medecine interne*, 42(10), 714–721. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.03.003>
181. Poisson, A., Nicolas, A., Sanlaville, D., Cochat, P., De Leersnyder, H., Rigard, C., Franco, P., des Portes, V., Edery, P., & Demily, C. (2015). Le syndrome de Smith-Magenis, une association unique de troubles du comportement et du cycle veille/sommeil [Smith-Magenis syndrome is an association of behavioral and sleep/wake circadian rhythm disorders]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 22(6), 638–645. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2015.03.015>
182. Pös, O., Radvanszky, J., Buglyó, G., Pös, Z., Rusnakova, D., Nagy, B., & Szemes, T. (2021). DNA copy number variation: Main characteristics, evolutionary significance, and pathological aspects. *Biomedical journal*, 44(5), 548–559. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.02.003>
183. Posar, A., & Visconti, P. (2020). Syndromic Autism Spectrum Disorder: Let Us Not Forget about Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency. A Case Report with Literature Review. *Journal of pediatric neurosciences*, 15(3), 297–300. https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_171_19
184. Posar, A., & Visconti, P. (2023). Autism Spectrum Disorder in 2023: A Challenge Still Open. *Turkish archives of pediatrics*, 58(6), 566–571. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2023.23194>
- Prevalence and Associations with Intellectual Disability and Epilepsy. <https://qspace.qu.edu.qa/handle/10576/17939>

185. Qiu, S., Qiu, Y., Li, Y., Zhu, X., Liu, Y., Qiao, Y., Cheng, Y., & Liu, Y. (2023). Nexus between genome-wide copy number variations and autism spectrum disorder in Northeast Han Chinese population. *BMC psychiatry*, 23(1), 96. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04565-7>
186. Rajaratnam, A., Potter, L. A., Biag, H. M. B., Schneider, A., Petrasic, I. C., & Hagerman, R. J. (2020). Review of Autism Profiles and Response to Sertraline in Fragile X Syndrome-Associated Autism vs. Non-syndromic Autism; Next Steps for Targeted Treatment. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.581429>
187. Randell, E., Wright, M., Milosevic, S., Gillespie, D., Brookes-Howell, L., Busse, M., Hastings, R. P., Maboshe, W., Williams-Thomas, R., Mills, L., Romeo, R., Yaziji, N., McKigney, A. M., Ahuja, A., Warren, G., Glarou, E., Delpont, S., & McNamara, R. (2022). Sensory integration therapy for children with autism and sensory processing difficulties: the SenITA RCT. *HTA on DVD/Health Technology Assessment*, 26(29), 1–140. <https://doi.org/10.3310/tqge0020>
188. Rivera-Figueroa, K., Marfo, N. Y. A., & Eigsti, I. (2022). Parental Perceptions of autism Spectrum Disorder in Latinx and Black Sociocultural contexts: a Systematic review. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 127(1), 42–63. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-127.1.42>
189. Rivera-Figueroa, K., Marfo, N. Y. A., & Eigsti, I. (2022). Parental Perceptions of autism Spectrum Disorder in Latinx and Black Sociocultural contexts: a Systematic review. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 127(1), 42–63. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-127.1.42>
190. Rivera-Figueroa, K., Marfo, N. Y. A., & Eigsti, I. (2022). Parental Perceptions of autism Spectrum Disorder in Latinx and Black Sociocultural contexts: a Systematic review. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 127(1), 42–63. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-127.1.42>
191. Robel, L. (2009). Données actuelles sur la clinique de l'autisme. *Archives De Pédiatrie*, 16(11), 1507–1512. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.07.018>
192. Rødgaard, E., Rodríguez-Herreros, B., Zeribi, A., Jensen, K., Courchesne, V., Douard, É., Gagnon, D., Huguet, G., Jacquemont, S., & Mottron, L. (2024). Clinical correlates of diagnostic certainty in children and youths with Autistic Disorder. *Molecular Autism*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13229-024-00592-7>

- 193. Rogé, B. (2020).** Chapitre 18. Les interventions éducatives dans l'autisme auprès des enfants et des jeunes. In Dunod eBooks (pp. 157–175). <https://doi.org/10.3917/dunod.yvon.2020.01.0157>
- 194. Rogé, B. (2022).** Chapitre 2. Le diagnostic de l'autisme et des autres troubles du développement. Dans : , B. Rogé, Autisme, comprendre et agir: Santé, éducation, insertion (pp. 19-34). Paris: Dunod.
- 195. Ronald, A., & Hoekstra, R. A. (2011).** Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 156B(3), 255–274. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31159>
- 196. Rosen, N. E., Lord, C., & Volkmar, F. R. (2021).** The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *Journal of autism and developmental disorders*, 51(12), 4253–4270. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1>
- 197. Rosenfeld, J. A., & Patel, A. (2017).** Chromosomal Microarrays: Understanding Genetics of Neurodevelopmental Disorders and Congenital Anomalies. *Journal of pediatric genetics*, 6(1), 42–50. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584306>
- 198. Rovelli, V., & Longo, N. (2023).** Phenylketonuria and the brain. *Molecular Genetics and Metabolism*, 139(1), 107583. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107583>
- 199. Ruggieri V. (2023).** Autismo. Tratamiento farmacológico [Autism. Pharmacological treatment]. *Medicina*, 83 Suppl 4, 46–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714122/>
- 200. Salari, N., Rasoulpoor, S., Rasoulpoor, S., Shohaimi, S., Jafarpour, S., Abdoli, N., Khaledi-Paveh, B., & Mohammadi, M. (2022).** The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *the Italian Journal of Pediatrics/Italian Journal of Pediatrics*, 48(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>
- 201. Samanta, D. (2020).** An updated review of Tuberous Sclerosis Complex-Associated Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Neurology*, 109, 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.03.008>
- 202. Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., Chu, S. H., Moreau, M. P., Gupta, A. R., Thomson, S. A., Mason, C. E., Bilguvar, K., Celestino-Soper, P. B., Choi, M., Crawford, E. L., Davis, L., Wright, N. R., Dhodapkar, R. M., DiCola, M., DiLullo, N. M., ... State, M. W. (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. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.002>

203. Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770–1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
204. Sandin, S., Schendel, D., Magnusson, P., Hultman, C., Surén, P., Susser, E., Grønberg, T., Gissler, M., Gunnes, N., Gross, R., Henning, M., Bresnahan, M., Sourander, A., Hornig, M., Carter, K., Francis, R., Parner, E., Leonard, H., Rosanoff, M., . . . Reichenberg, A. (2015). Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Molecular Psychiatry*, 21(5), 693–700. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.70>
205. Sandin, S., Yip, B. H. K., Yin, W., Weiss, L. A., Dougherty, J. D., Fass, S., Constantino, J. N., Hailin, Z., Turner, T. N., Marrus, N., Gutmann, D. H., Sanders, S. J., & Christofferson, B. (2024). Examining Sex Differences in Autism Heritability. *JAMA psychiatry*, e240525. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.0525>
206. Sauvage, D. (2012). Autisme, une brève histoire de la nosographie avec une archive de E. Seguin. *Annales Médico-psychologiques, Revue Psychiatrique*, 170(7), 510–516. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2012.06.018>
207. Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., Yoon, S., Krasnitz, A., Kendall, J., Leotta, A., Pai, D., Zhang, R., Lee, Y. H., Hicks, J., Spence, S. J., Lee, A. T., Puura, K., Lehtimäki, T., Ledbetter, D., ... Wigler, M. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5823), 445–449. <https://doi.org/10.1126/science.1138659>
208. Shehhi, M. A., Forman, E., Fitzgerald, J., McInerney, V., Krawczyk, J., Shen, S., Betts, D. R., Ardle, L. M., Gorman, K., King, M. D., Green, A. J., Gallagher, L., & Lynch, S. A. (2019). NRXN1 deletion syndrome; phenotypic and penetrance data from 34 families. *European Journal of Medical Genetics*, 62(3), 204–209. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.07.015>
209. Shrestha, M., Basukala, S., Thapa, N., Shrestha, O., Basnet, M., Shrestha, K., Regmi, S., Chhetri, S. T., & Kunwor, B. (2024). Prevalence of autism spectrum disorder among children in Southeast Asia from 2002 to 2022: An updated systematic review and meta-analysis. *Health science reports*, 7(4), e2005. <https://doi.org/10.1002/hsr2.2005>
210. Silleresi, S., Pelletier, P., Zebib, R., Bonnet-Brilhault, F., Conte, D., & Tuller, L. (2020). Identifying language and cognitive profiles in children with ASD via a cluster

- Analysis Exploration: Implications for the new ICD-11. *Autism Research*, 13(7), 1155–1167. <https://doi.org/10.1002/aur.2268>
211. **Singhi, P., & Malhi, P. (2023).** Early diagnosis of autism spectrum disorder: What the pediatricians should know. *Indian Journal of Pediatrics/Indian Journal of Pediatrics*, 90(4), 364–368. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04363-1>
212. **Sønderby, I. E., Ching, C. R. K., Thomopoulos, S. I., Van Der Meer, D., Sun, D., Villalon-Reina, J. E., Agartz, I., Amunts, K., Arango, C., Armstrong, N. J., Ayesa-Arriola, R., Bakker, G., Bassett, A. S., Boomsma, D. I., Bülow, R., Butcher, N. J., Calhoun, V. D., Caspers, S., Chow, E. W., . . . Andreassen, O. A. (2021).** Effects of copy number variations on brain structure and risk for psychiatric illness: Large-scale studies from the ENIGMA working groups on CNVs. *Human Brain Mapping*, 43(1), 300–328. <https://doi.org/10.1002/hbm.25354>
213. **Song, A. Y., Bakulski, K., Feinberg, J. I., Newschaffer, C., Croen, L. A., Hertz-Picciotto, I., Schmidt, R. J., Farzadegan, H., Lyall, K., Fallin, M. D., Volk, H. E., & Ladd-Acosta, C. (2022).** Associations between accelerated parental biologic age, autism spectrum disorder, social traits, and developmental and cognitive outcomes in their children. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 15(12), 2359–2370. <https://doi.org/10.1002/aur.2822>
214. **Specchio, N., Pietrafusa, N., Trivisano, M., Moavero, R., De Palma, L., Ferretti, A., Vigeveno, F., & Curatolo, P. (2020).** Autism and epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00639>
215. **Stoccoro, A., Conti, E., Scaffei, E., Calderoni, S., Coppedè, F., Migliore, L., & Battini, R. (2023).** DNA Methylation Biomarkers for Young Children with Idiopathic Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 24(11), 9138. <https://doi.org/10.3390/ijms24119138>
216. **Talantseva, O. I., Romanova, R. S., Shurdova, E. M., Dolgorukova, T. A., Sologub, P. S., Titova, O. S., Kleeva, D. F., & Grigorenko, E. L. (2023).** The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1071181. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1071181>
217. **Tokatly Latzer, I., Roulet, J. B., Afshar-Saber, W., Lee, H. H. C., Bertoldi, M., McGinty, G. E., DiBacco, M. L., Arning, E., Tsuboyama, M., Rotenberg, A., Opladen, T., Jeltsch, K., García-Cazorla, À., Juliá-Palacios, N., Gibson, K. M., Sahin, M., & Pearl, P. L. (2024).** Clinical and molecular outcomes from the 5-Year natural history study

- of SSADH Deficiency, a model metabolic neurodevelopmental disorder. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 16(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s11689-024-09538-9>
218. **Tolezano, G. C., Bastos, G. C., Da Costa, S. S., Freire, B. L., Homma, T. K., Honjo, R. S., Yamamoto, G. L., Passos-Bueno, M. R., Koiffmann, C. P., Kim, C., Vianna-Morgante, A. M., De Lima Jorge, A. A., Bertola, D. R., Rosenberg, C., & Krepischi, A. C. V. (2024).** Burden of Rare Copy number variants in Microcephaly: A Brazilian cohort of 185 microcephalic patients and review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 54(3), 1181–1212. <https://doi.org/10.1007/s10803-022-05853-z>
219. **Tordjman, S. (2011).** Évolution du concept d'autisme : nouvelles perspectives à partir des données génétiques. *L'information psychiatrique*, 87, 393-402. <https://doi.org/10.1684/ipe.2011.0790>
220. **Torres, G., Mourad, M., Iqbal, S., Moses-Fynn, E., Pandita, A., Siddhartha, S. S., Sood, R. A., Srinivasan, K., Subbaiah, R. T., Tiwari, A., & Leheste, J. R. (2023).** Conceptualizing Epigenetics and the Environmental Landscape of Autism Spectrum Disorders. *Genes*, 14(9), 1734. <https://doi.org/10.3390/genes14091734>
221. **Torres, G., Mourad, M., Iqbal, S., Moses-Fynn, E., Pandita, A., Siddhartha, S. S., Sood, R. A., Srinivasan, K., Subbaiah, R. T., Tiwari, A., & Leheste, J. R. (2023).** Conceptualizing Epigenetics and the Environmental Landscape of Autism Spectrum Disorders. *Genes*, 14(9), 1734. <https://doi.org/10.3390/genes14091734>
222. **Trost, B., Thiruvahindrapuram, B., Chan, A. J., Engchuan, W., Higginbotham, E. J., Howe, J., Loureiro, L. O., Reuter, M. S., Roshandel, D., Whitney, J. A., Zarrei, M., Bookman, M., Somerville, C., Shaath, R., Abdi, M., Aliyev, E., Patel, R., Nalpathamkalam, T., Pellecchia, G., . . . Scherer, S. W. (2022).** Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell*, 185(23), 4409-4427.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.009>
223. **Tseng, C. J., McDougle, C. J., Hooker, J. M., & Zürcher, N. R. (2022).** Epigenetics of Autism Spectrum Disorder: Histone Deacetylases. *Biological psychiatry*, 91(11), 922–933. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.021>
224. **Van Noorden, L., Sigafos, J., & Waddington, H. (2022).** Evaluating a Two-Tiered Parent Coaching Intervention for young Autistic Children using the Early Start Denver model. *Advances in Neurodevelopmental Disorders*, 6(4), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s41252-022-00264-8>

225. Varcin, K. J., Alvares, G. A., Uljarević, M., & Whitehouse, A. J. O. (2017). Prenatal maternal stress events and phenotypic outcomes in Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, 10(11), 1866–1877. <https://doi.org/10.1002/aur.1830>
226. Velinov M. (2019). Genomic Copy Number Variations in the Autism Clinic-Work in Progress. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 57. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00057>
227. Vicari, S., Napoli, E., Cordeddu, V., Menghini, D., Alesi, V., Loddo, S., Novelli, A., & Tartaglia, M. (2019). Copy number variants in autism spectrum disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 92, 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.012>
228. Volkmar, F. R., & Klin, A. (2005). Issues in the Classification of Autism and Related Conditions. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, 5–41. <https://doi.org/10.1002/9780470939345.ch1>
229. Von Ehrenstein, O. S., Cui, X., Yan, Q., Aralis, H., & Ritz, B. (2021). Maternal Prenatal Smoking and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A California Statewide Cohort and Sibling Study. *American journal of epidemiology*, 190(5), 728–737. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa182>
230. Waligóra, A., Waligóra, S., Kozarska, M., Damasiewicz-Bodzek, A., Gorczyca, P., & Tyrpień-Golder, K. (2019). Autism spectrum disorder (ASD) – biomarkers of oxidative stress and methylation and transsulfuration cycle. *Psychiatria Polska*, 53(4), 771–788. <https://doi.org/10.12740/pp/89948>
231. Walker, C. E., & Roberts, M. C. (2023). *Handbook of Clinical Child Psychology*. In *Autism and child psychopathology series*. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-24926-6>
232. Wang, L., Wang, B., Wu, C., Wang, J., & Sun, M. (2023). Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 1819. <https://doi.org/10.3390/ijms24031819>
233. Wang, X. C., Wang, T., Liu, R. H., Jiang, Y., Chen, D. D., Wang, X. Y., & Kong, Q. X. (2022). Child with adenylosuccinate lyase deficiency caused by a novel complex heterozygous mutation in the ADSL gene: A case report. *World journal of clinical cases*, 10(30), 11082–11089. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.11082>
234. Wilkenfeld, D. A., & McCarthy, A. M. (2020). Ethical Concerns with Applied Behavior Analysis for Autism Spectrum “Disorder.” *Kennedy Institute of Ethics Journal*, 30(1), 31–69. <https://doi.org/10.1353/ken.2020.0000>

235. Will, E., Hills, K. J., Smith, K., McQuillin, S. D., & Roberts, J. (2024). Developmental associations between motor and communication outcomes in Fragile X syndrome: Variation in the context of co-occurring autism. *Autism*. <https://doi.org/10.1177/13623613231225498>
236. Wing, L. (1997). The History of Ideas on Autism. *Autism*, 1(1), 13–23. <https://doi.org/10.1177/1362361397011004>
237. Wiśniowiecka-Kowalnik, B., & Nowakowska, B. A. (2019). Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *Journal of applied genetics*, 60(1), 37–47. <https://doi.org/10.1007/s13353-018-00480-w>
238. Woodbury-Smith, M., & Scherer, S. W. (2018). Progress in the genetics of autism spectrum disorder. *Developmental medicine and child neurology*, 60(5), 445–451. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13717>
239. World Health Organization. (1992). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. <https://www.who.int/publications/i/item/9241544228>
240. World Health Organization: WHO. (2023). Troubles du spectre autistique. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders#>
241. Xie, S., Karlsson, H., Dalman, C., Widman, L., Rai, D., Gardner, R. M., Magnusson, C., Schendel, D. E., Newschaffer, C. J., & Lee, B. K. (2019). Family history of mental and neurological disorders and risk of autism. *JAMA Network Open*, 2(3), e190154. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0154>
242. Xiong, H., Peterson, J. B., & Scott, S. (2020). Amniotic testosterone and psychological sex differences: A systematic review of the extreme male brain theory. *Developmental Review*, 57, 100922. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2020.100922>
243. Yenkyan, K., Mkhitarian, M., & Bjørklund, G. (2024). Environmental Risk factors in Autism Spectrum Disorder: A Narrative review. *Current Medicinal Chemistry*, 31. <https://doi.org/10.2174/0109298673252471231121045529>
244. Yu, T., Chang, K. C., & Kuo, P. L. (2022). Paternal and maternal psychiatric disorders associated with offspring autism spectrum disorders: A case-control study. *Journal of psychiatric research*, 151, 469–475. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.05.009>
245. Yuan, J. J., Zhao, Y. N., Lan, X. Y., Zhang, Y., & Zhang, R. (2024). Prenatal, perinatal and parental risk factors for autism spectrum disorder in China: a case-control study. *BMC psychiatry*, 24(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05643-0>

246. Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
247. Zhang, T., Sun, Y., Wei, J., Zhao, G., Hao, W., Lv, Z., Chen, X., Liu, Y., & Wei, F. (2023). Shorter telomere length in children with autism spectrum disorder is associated with oxidative stress. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1209638. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1209638>
248. Zhang, Y., Liu, X., Guo, R., Xu, W., Guo, Q., Hao, C., Ni, X., & Li, W. (2021). Biological implications of genetic variations in autism spectrum disorders from genomics studies. *Bioscience reports*, 41(7), BSR20210593. <https://doi.org/10.1042/BSR20210593>
249. Zhu, F., Shi, Q., Jiang, Y. H., Zhang, Y. Q., & Zhao, H. (2024). Impaired synaptic function and hyperexcitability of the pyramidal neurons in the prefrontal cortex of autism-associated Shank3 mutant dogs. *Molecular autism*, 15(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13229-024-00587-4>
250. Žigman, T., Ramadža, D. P., Šimić, G., & Barić, I. (2021). Inborn Errors of metabolism Associated with autism Spectrum Disorders: Approaches to intervention. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.673600>
251. Zou, H., Wu, L. X., Tan, L., Shang, F. F., & Zhou, H. H. (2020). Significance of Single-Nucleotide Variants in Long Intergenic Non-protein Coding RNAs. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 347. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00347>

Annexe

Annexe 01 : Le questionnaire

FICHE DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Les TSA en Algérie – UFMCI

QUESTIONNAIRE

Wilaya :

Date :

Code patient :

Nom /prénom du parent (اسم و لقب الولي).....	Nom du médecin traitant (اسم الطبيب المعالج)				
Num de tél (رقم هاتف الولي)	Num de tél du médecin (رقم هاتف الطبيب).....				
Nom/ prénom du patient (اسم و لقب الطفل)	Groupage : enfant / mère / père الأب / الأم / الطفل فئة الدم				
Date de naissance (تاريخ الازيداد)	Lieu de suivi (مكان المتابعة).....				
Sexe الجنس					
1- Données sociodémographiques المعلومات الاجتماعية					
Es que l'enfant est Jumeaux هل الطفل توأم	Non لا	oui نعم	توأم حقيقي	توأم غير حقيقي	
Scolarisation متدرس	Oui نعم	non لا			
Niveau scolaire المستوى الدراسي					
Nombre de frères عدد الإخوة					
Rang dans la fratrie الترتيب ضمن الإخوة	Unique وحيد	au milieu الأوسط	cadet الأصغر	ainé الأكبر	
Lieux de vie مكان العيش	Mère et père مع كلا الوالدين	mère الأم	Père الأب		
Adresse (ville/ wilaya) عنوان السكن					
Installation industrielle à proximité وجود مصنع قريب					
Consanguinité القربانية بين الزوجين	Non لا	oui نعم	quel degré :		
Etat civil des parents marié divorcé الحالة العائلية للوالدين	Marié متزوجين	divorcé مطلقين			
Le niveau socioculturel des parents المستوى الاجتماعي و الثقافي للوالدين	Niveau d'étude : inférieur أقل		baccalauréat مستوى بكالوريا	supérieur أكبر	
Profession des parents mère père مهنة الوالدين	Mère				
	Père				
Niveau socio-économique المستوى المعيشي	Bas محدود	moyen متوسط	élevé مرتفع		
Age des parents à la naissance de l'enfant mère père عمر الوالدين عند ازدياد الطفل المعني	Mère				
	Père				
2- Histoire familiale تاريخ العائلة					
Est ce qu'il y a ces maladies dans la famille ? هل توجد هذه الأمراض في الأسرة	Oui	non			
Si oui précis le lien de parenté إذا كانت الإجابة بنعم حدد علاقة القرابة	Mère الأم	Père الأب	Frère أخ	Sœur أخت	Autres
Diabète السكري					
Hypertension ضغط الدم					
Thyroïde الغدة الدرقية					
Autisme طيف التوحد					
Epilepsie الصرع					
Dépression الكآبة					

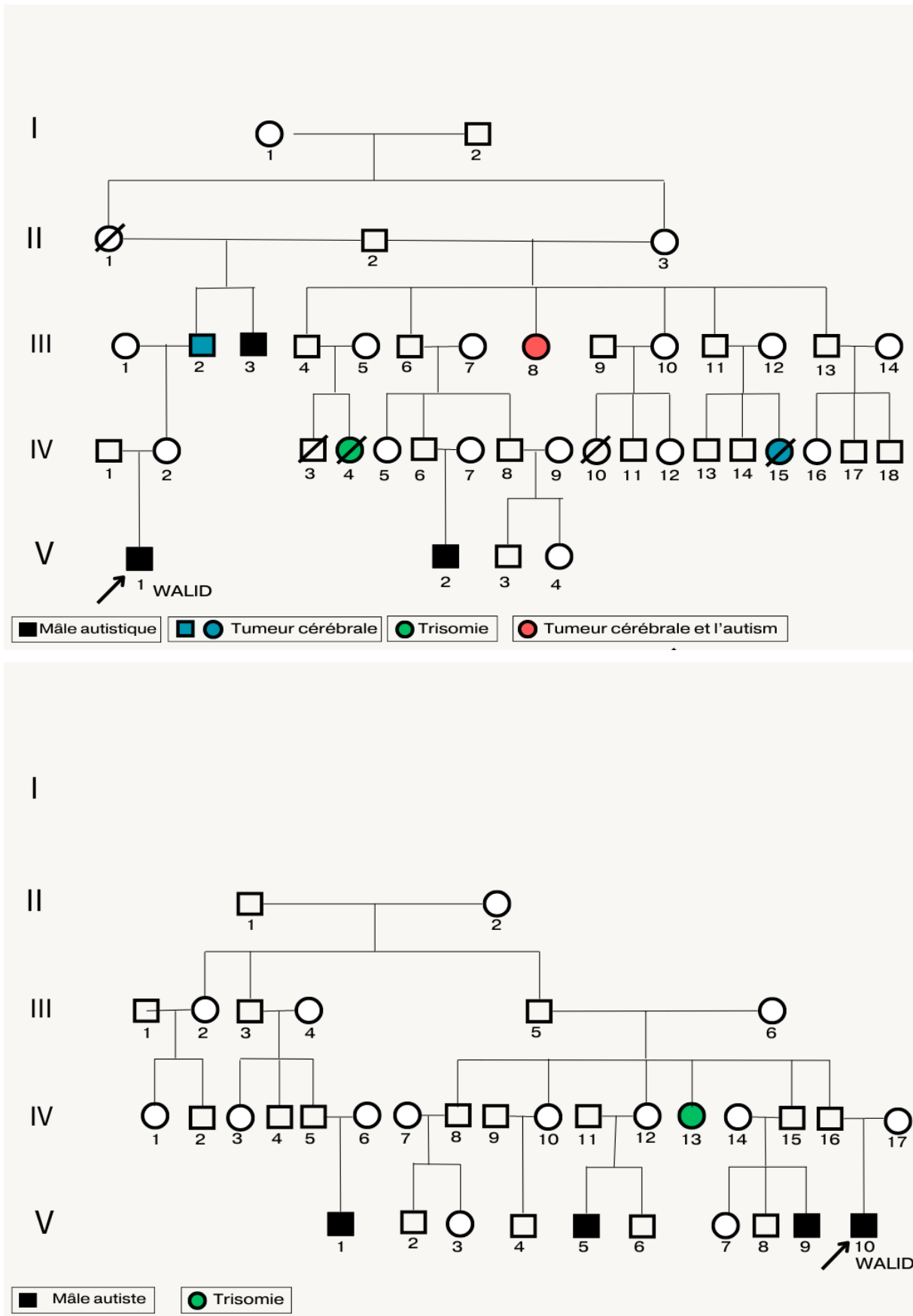
Trouble de personnalité اضطراب الشخصية				
Trouble de l'humeur اضطراب المزاج				
Trouble bipolaire اضطراب ثنائي القطب				
Schizophrénie انفصام الشخصية				
Anomalie génétique مرض وراثي				
Trisomie متلازمة داون				
Autres أمراض أخرى				
3- Grossesse الحمل				
Combien de fois la maman est tombée enceinte avant la naissance de cet enfant ? كم مرة حملت الأم قبل ولادة الطفل المعني				
Le nombre de fausse couche avant ou après la naissance de cet enfant ? ما هو عدد حالات الإجهاض التي عانت منها				
Intervalle entre les grossesses الفاصل الزمني بين حمل وآخر				
La maman a pris/perdu du poids durant la grossesse ? هل اكتسبت الأم وزنا أثناء الحمل	Prise	perte		
Est-ce que cette grossesse était le résultat d'une assistance de grossesse ? هل كان هذا الحمل نتيجة حمل مساعد	Oui	non		
La mère a-t-elle été stressée pendant la grossesse ? هل كانت الأم متوترة أثناء الحمل	Non Oui	Causes : السبب :		
La mère a-t-elle été exposée au tabac ? هل تعرضت الأم لدخان السجائر لوقت مطول لوقت قصير	Oui	non	durée	
Est-ce que la mère a fait un vaccin durant la grossesse ? هل قامت الأم بلقاح أثناء الحمل	non	Oui نوع لقاح		
Est-ce que la mère a eu un amniocentèse/prélèvement des villosités choriales(CVS) / prélèvement sanguin pour vérifier les anomalies fœtales ? هل خضعت الأم لأخذ عينة من السائل الأمينوسي أو زغبات المشيمية أو عينات دم للتحقق من وجود تشوهات في الجنين	Oui	non		
Est-ce que la maman a réalisé des échographie morphologique non oui résultats normale résultats anormaux ? هل قامت الأم بإجراء الموجات فوق الصوتية المورفولوجية	Non Oui	Résultats : نتائج طبيعية نتائج غير طبيعية Causes : السبب :		
Durant la grossesse la mère a-t-elle souffert d'un des problèmes de santé suivant هل عانت الأم من أحد المشاكل الصحية	Non			
	Oui			
	1 ^{er} trimestre الثلاث الأول	2 ^{ème} trimestre الثلاث الثاني	3 ^{ème} trimestre الثلاث الثالث	
Infection bactérienne (angine / infection urinaire) عدوى البكتيرية (التهاب اللوزتين ، التهاب المسالك البولية)				
Maladies virales grippe autres الانفلونزا أمراض فيروسية أخرى				
Anémie فقر الدم				
Asthme الربو				
Diabète gestationnel سكري الحمل				
Hypertension ارتفاع ضغط الدم				
Maladie de la thyroïde (hypothyroïdie/hyperthyroïdie) مرض الغدة الدرقية (قصور أو فرط نشاط الغدة الدرقية)				
Fièvre (faible/forte) حمى مرتفعة / منخفضة				

Fort fatigue qui nécessite un repos totale ou prise de médicament عمل شاق تطلب الراحة في الفراش أو أدوية				
Placenta prævia المشيمة المنزاحة				
Incompétence cervicale traumatisme de l'abdomen مشكلة عنق الرحم صدمة في البطن				
Vomissement excessif القيء المفرط				
Autres maladies / blessures graves أمراض وإصابات أخرى				
Alimentation pendant la grossesse التغذية أثناء الحمل	Bonne جيدة	mauvaise سيئة		
La maman à consommer : تناولت الأم	Oui	Non	Excès	Modéré
Caféine (الكافيين) القهوة				
Thé الشاي				
Vitamines فيتامينات				
Genre نوعها				
Fruit secs فواكه جافة				
Suppléments nutritionnels مكملات غذائية				
Genre نوعها				
Médicaments أدوية				
Antibiotiques مضادات حيوية				
Anti-inflammatoire مضادات التهاب				
Analgésique المسكنات				
Antimigraineux مضاد الصداع النصفي				
Antiasthmatique مضادات الهيستامين				
Antihypertenseurs خافضات ضغط الدم				
Médicament pour problème cardiaque دواء مشاكل القلب				
Antidiabétique مضاد مرض السكري أو الأنسولين				
Médicament régulant la fonction thyroïdienne الأدوية التي تنظم وظيفة الغدة الدرقية				
Médicaments dermatologiques أدوية جلدية				
Traitement hormonale علاج هرموني				
Antiépileptique ou anticonvulsivants مضادات الصرع أو مضادات التشنج				
Antidépresseurs مضادات الاكتئاب				
Antipsychotique et thymorégulateurs مضادات الذهان و مثبتات المزاج				
Anxiolytiques/sédatifs مزيلات القلق / المهدئات				
Autres				
4- Déroulements de l'accouchement عملية الولادة				
Nombre de semaine de la grossesse عدد أسابيع الحمل				
Lieu d'accouchement مكان الولادة	A domicile المنزل	hôpital المستشفى		
Voie d'accouchement طريقة الولادة	Naturelle طبيعية Césarienne عملية قيصرية			

	Raisons : Urgences طوارئ Echec de progrès عدم التقدم Position du bébé وضعية الطفل Programmé الولادة مبرمجة Difficulté d'accouchement naturelle عدم قدرة الأم على الولادة المهبلية Autres أسباب أخرى
Le médecin a-t-il induire l'accouchement هل احتاج الطبيب للحث على المخاض	Oui non
La mère a-t-elle reçu un analgésique ou anesthésique durant l'accouchement ? هل تلقت الأم أي مسكنات أو مواد تخدير أثناء الولادة Si oui إذا كانت الإجابة بنعم	Non oui Si oui : Orale عن طريق الفم Intraveineuse في الوريد Epidurale فوق الجافية Spinale العمود الفقري Autre
Complication durant la grossesse المضاعفات أثناء الولادة	Non oui Si oui إذا كانت الإجابة بنعم ، Une assistance à l'accouchement (utilisation des forceps vaccum حدثت المساعدة أثناء الولادة (استخدام ملقط ، شفط ، الخ) Le cordon ombilical était-il retourné autour du coup de l'enfant ? هل كان الحبل السري ملتويا حول رقبة الطفل Autres complication مضاعفات أخرى
L'enfant a-t-il été ranimé dans sa respiration ou son rythme cardiaque ? هل احتاج الطفل إلى إنعاش فيما يتعلق بالتنفس أو نشاط القلب	Oui non
L'enfant a-t-il besoin de rester en couveuse / réanimation ? هل احتاج الطفل على دخول حاضنة أو وحدة عناية مركزة	Oui non
Poids à la naissance وزن الطفل عند الولادة Kg Normale طبيعي Anormale غير طبيعي
5- Allaitement/vaccination الرضاعة و اللقاح	
Allaitement الرضاعة	Maternel طبيعي artificiel اصطناعية
Vaccination التطعيم	Oui non Vaccins
Réaction au vaccin أعراض ما بعد التطعيم	أعراض أخرى - بكاء دون توقف - ساعات نوم فوق المعتاد- إسهال-حمى
6- Caractéristique du patient خصائص المرض	
Age du repérage des premiers symptômes par les parents العمر عند ملاحظة الأعراض الأولى من قبل الأيوين	
	Dès la naissance منذ الولادة
	Après une phase de développement normale mais avant 12 mois بعد مدة من النمو الطبيعي و لكن قبل 12 شهرا
	Entre 12 et 24 mois بين 12 شهرا و 24 شهر
	Entre 24 et 36 mois ما بين 24 شهرا و 36 شهرا
	Après 36 mois بعد 36 شهر

Symptômes observés : نوع الأعراض التي لوحظت	
	Troubles des interactions sociales réciproques اضطرابات فالعلاقات الاجتماعية المتبادلة
	Troubles de communication اضطرابات تواصل
	Caractères restreint, répétitif et stéréotype des comportements des intérêts et des activités السلوكيات و الاهتمامات المقيدة و النمطية المتكررة
Age de la première consultation spécialisée عمر الطفل عند أول استشارة متخصصة	
Qui a fait la première consultation spécialisée ? من الذي أجرى أول استشارة متخصصة	
	Pédopsychiatre طبيب نفسي للأطفال
	Psychiatre طبيب نفسي
	Orthophoniste أرتفوني
	Pédiatre طبيب أطفال
	Neuropédiatre طبيب أعصاب للأطفال
	Médecin généraliste طبيب عام
Age au moment du diagnostic عمر الطفل عند التشخيص	
7- Comorbidité الأمراض المصاحبة	
	Epilepsie surdité الصرع
	Obésité boulimie سمنة
	Diabète type 1 سكري نوع أول
	Hyperactivité فرط النشاط
	Impulsivité الاندفاع
	Déficit d'attention نقص الانتباه
	Auto-agressivité العدوانية على الذات
	Agressivité العدوانية
	Crise de colère نوبة الغضب
	Anxiété قلق
	Dépression كآبة
	Retard mentale تأخر عقلي
	Schizophrénie انفصام في الشخصية
	Trouble du sommeil اختلال النوم
	Maladie auto-immune مرض مناعي
	Ulcère قرحة معدية
	Reflux gastro-œsophagiens ارتجاع معدي
	Colites التهاب القولون
	Inflammation intestinale التهاب الأمعاء
	Dystrophie musculaire ضمور العضلات

Annexe 02 : Arbre généalogique non algérienne



Résumé

L'autisme ou trouble du spectre autistique (TSA) constitue un véritable problème de santé publique. Sa prévalence a progressivement augmenté au cours des deux dernières décennies. L'absence d'enquête épidémiologique en Algérie, complique la compréhension et la gestion de ce trouble. La présente étude, portant sur 100 patients de la région Est du pays, fournit un compte rendu cumulatif des principaux facteurs dominants dans la survenue de ce trouble complexe.

Les résultats indiquent une prédominance masculine (64% de garçons, 36% de filles), avec un sexe ratio de 1.77 : 1, et une fréquence plus élevée chez les enfants cadets (43%). L'âge avancé des parents, en particulier des pères (59%), peut constituer un risque légèrement accru de TSA chez les enfants. De plus, 49% des parents ont un niveau d'études supérieur au baccalauréat, ce qui est significativement associé à une détection précoce des signes ($p = 0,002$). Les antécédents familiaux fréquents incluent le diabète (30%) et l'hypertension (24%). 15% des enfants autistes sont issus de mariage consanguin. Des facteurs liés à la grossesse, tels que la fièvre (23%), le stress maternel (74%) et le tabagisme (23%) ont montré des liens avec le TSA. En revanche, 37% des accouchements ont eu lieu par césarienne, 41% des grossesses étaient sujettes à des complications périnatales, et 43% des enfants autistes ont subi une asphyxie à la naissance. Une corrélation significative étant observée entre complications à l'accouchement et asphyxie ($p = 0,001$). Enfin, les comorbidités fréquentes incluent le trouble du déficit de l'attention (73%) et l'hyperactivité (67%).

En conclusion, bien que cette étude ait éclairé certains facteurs contribuant à l'émergence de l'autisme, ces résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population, ce qui souligne le besoin de recherches plus étendues sur des échantillons plus larges.

Mots clés : Trouble du spectre autistique, Génétique de l'autisme, Facteurs de risque, L'étiologie des TSA.

ملخص

يُعتبر التوحد أو اضطراب طيف التوحد (TSA) مشكلة حقيقية للصحة العامة. لقد ازداد انتشاره تدريجياً على مدى العقدين الماضيين. إن غياب التحقيقات الوبائية في الجزائر يعقد فهم وإدارة هذا الاضطراب. تقدم الدراسة الحالية، التي تشمل 100 مريض من المنطقة الشرقية من البلاد، تقريراً تراكمياً عن العوامل الرئيسية السائدة في حدوث هذا الاضطراب المعقد.

تشير النتائج إلى وجود غالبية ذكورية (64% من الذكور، 36% من الإناث)، بنسبة جنس تبلغ 1.77:1، وتردد أعلى بين الأطفال الأصغر سناً (43%). قد يشكل تقدم عمر الوالدين، وخاصة الآباء (59%)، خطراً طفيفاً متزايداً للإصابة بـ TSA لدى الأطفال. بالإضافة إلى ذلك، 49% من الآباء لديهم مستوى تعليمي أعلى من البكالوريا، مما يرتبط بشكل كبير بالكشف المبكر عن العلامات ($p = 0.002$). تشمل السوابق العائلية الشائعة مرض السكري (30%) وارتفاع ضغط الدم (24%). 15% من الأطفال المصابين بالتوحد هم من زيجات قريبة. أظهرت العوامل المرتبطة بالحمل، مثل الحمى (23%)، الإجهاد الأمومي (74%) والتدخين (23%)، ارتباطات مع TSA. في المقابل، تمت 37% من الولادات بعملية قيصرية، 41% من حالات الحمل كانت عرضة لمضاعفات الفترة المحيطة بالولادة، و 43% من الأطفال المصابين بالتوحد تعرضوا للاختناق عند الولادة. تم ملاحظة ارتباط كبير بين مضاعفات الولادة والاختناق ($p = 0.001$). أخيراً، تشمل الأمراض المصاحبة الشائعة اضطراب نقص الانتباه (73%) وفرط النشاط (67%).

في الختام، رغم أن هذه الدراسة قد ألفت الضوء على بعض العوامل المساهمة في ظهور التوحد، إلا أن هذه النتائج لا يمكن تعميمها على جميع السكان، مما يبرز الحاجة إلى المزيد من الأبحاث على عينات أوسع.

الكلمات المفتاحية: اضطراب طيف التوحد، الجينات الوراثية للتوحد، عوامل الخطر، أسباب التوحد.

Abstract

Autism or Autism Spectrum Disorder (ASD) is a significant public health concern. Its prevalence has progressively increased over the past two decades. The lack of epidemiological surveys in Algeria complicates the understanding and management of this disorder. This study, involving 100 patients from the eastern region of the country, provides a cumulative report of the main dominant factors in the occurrence of this complex disorder.

The results indicate a male predominance (64% boys, 36% girls), with a sex ratio of 1.77:1, and a higher frequency among younger children (43%). Advanced parental age, particularly that of the fathers (59%), may constitute a slightly increased risk of ASD in children. Additionally, 49% of parents have an educational level higher than the baccalaureate, which is significantly associated with early detection of signs ($p = 0.002$). Frequent family history includes diabetes (30%) and hypertension (24%). Fifteen percent of autistic children come from consanguineous marriages. Pregnancy-related factors such as fever (23%), maternal stress (74%), and smoking (23%) have shown links to ASD. In contrast, 37% of births were by cesarean section, 41% of pregnancies were subject to perinatal complications, and 43% of autistic children experienced birth asphyxia. A significant correlation was observed between birth complications and asphyxia ($p = 0.001$). Finally, frequent comorbidities include Attention Deficit Disorder (73%) and hyperactivity (67%).

In conclusion, although this study has shed light on some factors contributing to the emergence of autism, these results cannot be generalized to the entire population, highlighting the need for more extensive research on larger samples.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Autism Genetics, Risk Factors, ASD Etiology.

Année universitaire : 2023-2024	Présentée par : ZAROOR Sonia MEROUANE Riam
Les facteurs de risques associés aux troubles autistiques	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Résumé</p> <p>L'autisme ou trouble du spectre autistique (TSA) constitue un véritable problème de santé publique. Sa prévalence a progressivement augmenté au cours des deux dernières décennies. L'absence d'enquête épidémiologique en Algérie, complique la compréhension et la gestion de ce trouble. La présente étude, portant sur 100 patients de la région Est du pays, fournit un compte rendu cumulatif des principaux facteurs dominants dans la survenue de ce trouble complexe.</p> <p>Les résultats indiquent une prédominance masculine (64% de garçons, 36% de filles), avec un sexe ratio de 1.77 : 1, et une fréquence plus élevée chez les enfants cadets (43%). L'âge avancé des parents, en particulier des pères (59%), peut constituer un risque légèrement accru de TSA chez les enfants. De plus, 49% des parents ont un niveau d'études supérieur au baccalauréat, ce qui est significativement associé à une détection précoce des signes ($p = 0,002$). Les antécédents familiaux fréquents incluent le diabète (30%) et l'hypertension (24%). 15% des enfants autistes sont issus de mariage consanguin. Des facteurs liés à la grossesse, tels que la fièvre (23%), le stress maternel (74%) et le tabagisme (23%) ont montré des liens avec le TSA. En revanche, 37% des accouchements ont eu lieu par césarienne, 41% des grossesses étaient sujettes à des complications périnatales, et 43% des enfants autistes ont subi une asphyxie à la naissance. Une corrélation significative étant observée entre complications à l'accouchement et asphyxie ($p = 0,001$). Enfin, les comorbidités fréquentes incluent le trouble du déficit de l'attention (73%) et l'hyperactivité (67%).</p> <p>En conclusion, bien que cette étude ait éclairé certains facteurs contribuant à l'émergence de l'autisme, ces résultats ne peuvent pas être généralisés à l'ensemble de la population, ce qui souligne le besoin de recherches plus étendues sur des échantillons plus larges.</p>	
<p>Mots-clefs : Trouble du spectre autistique, Génétique de l'autisme, Facteurs de risque, L'étiologie des TSA</p>	
<p>Laboratoires de recherche : Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	
<p>Présidente :</p>	<p>BENHIZIA Hayet (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>
<p>Encadrante :</p>	<p>G HARZOULI Razika (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>
<p>Examinatrice :</p>	<p>SEMMAME Ouarda (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p>