

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة سعد دحلب البليدة (1)
Université SAAD DAHLEB-Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie
Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV
Filière : Sciences Biologiques
Option : Génétique

Thème

Etude préliminaire sur les cas d'autisme dans la wilaya de Tipaza

Présenté par :

Soutenu le : 13/07/2023

BOUCHAM Selma

LADJISSA Bochra

Devant le jury :

Nom

Grade/Lieu

Qualité

Mme ZERROUTI.K

MCB /USDB1

Présidente

Mme GUESSAIBIA.N

MCA/USDB1

Examinatrice

Mme CHERIF H. S

MCA/USDB1

Promotrice

Année universitaire : 2022/2023

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous tenons à remercier celui qui nous a créés, protégé, aidé et celui qui nous a donné la force, la patience, la volonté et le courage pour pouvoir accomplir notre travail dans les meilleures conditions en disant « Dieu Merci »

*Nous voudrions dans un premier temps remercier notre promotrice, **Dr CHERIFH. S** pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui nous ont été très précieux tout au long de la préparation de notre mémoire.*

Nous remercions aussi cordialement les membres du jury, en l'occurrence :

***Dr. Zerrouiti K.** de nous avoir honorés en acceptant de présider le jury et **Dr GUESSAIBIA N**, d'avoir consacré un peu de son temps pour la lecture de notre manuscrit et de nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner et juger ce modeste travail.*

Nos remerciements vont aussi à tous nos enseignants du département de Biologie en particulier Mr Mohamed Said Ramdane, Responsable du Master Génétique, ainsi qu'à ceux qui ont, de près ou de loin, contribué au succès de notre stage et à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie cet humble travail à :

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

À ma chère sœur, Wissal, mes chers frères Youcef, Walid et Redouene et mon oncle Samir, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, je leur souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite. Sans oublier mes petits poussins Abdelali, Abdeljalil et Arkan.

À mon cher fiancé Ouail Mohamed Abdelaziz qui a partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Pour son soutien moral et encouragement tout au long de mon parcours.

A mes copines : Baya, Bisma, Ikram, Ahlem et Meriem.

SELMA

Dédicace

À mon cher père, mon précieux cadeau offert de dieu, qui m'a fourni toutes les conditions

Nécessaires pour réussir et qui n'a jamais dit non à mes requêtes et qui n'a épargné

Aucun effort pour me rendre heureuse.

À ma mère, à la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui a su me

Soutenir et veiller sur moi durant les moments difficiles.

Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

À tous les membres de ma famille pour leurs encouragements permanents et leur soutien

moral.

À Tous ceux qui me sont chers

Sans oublier mon binôme Selma, pour les moments inoubliables passés ensembles.

BOCHRA.L

Résumé :

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont un ensemble de troubles neurodéveloppementaux graves et un problème de santé publique. Les étiopathies qui précipitent les symptômes restent controversés, mais des facteurs génétiques et environnementaux ont été mis en cause. Notre étude, réalisée sur 80 autistes (55 garçons et 25 filles), a pour objectif de déterminer les facteurs de risque influençant l'apparition et l'évolution des troubles autistiques.

Dans notre enquête les patients sont âgés de 3 à 17 ans avec une prédominance masculine et un sex-ratio garçons/filles de 2,2 :1. L'âge d'apparition des symptômes de l'autisme est inférieur à 3 ans. 33% des autistes de notre échantillon présentent une déficience intellectuelle, la majorité étant des garçons (19 garçons et 7 filles). En outre, l'âge parental (supérieur à 31 ans pour la majorité des parents) le risque accru de troubles autistiques. De plus, environ 20% des autistes ont un membre dans la famille atteint lui-même d'autisme, et 24% des parents sont des couples consanguins.

La présente étude a permis de révéler l'effet de certains facteurs (l'âge et le sexe des patients, l'âge des parents à la naissance de leur enfant, les antécédents médicaux familiaux, les pathologies associées à l'autisme, l'âge d'apparition des symptômes de l'autisme) dans la survenue de l'autisme. Et les résultats obtenus offrent des rétrospectives précieuses pour la recherche future et pourraient contribuer à la mise en place de stratégies de prévention et d'intervention plus ciblées afin d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes d'autisme.

Mots clefs : Troubles du Spectre Autistique, facteurs génétiques, facteurs environnementaux, sex-ratio, déficience intellectuelle,

Summary

Autism spectrum disorders (ASD) are a set of serious neurodevelopmental disorders and a public health problem the idiopathies that precipitate symptoms remain controversial, but genetic and environmental factors have been implicated. Our study, carried out on 80 autistic (55 boys and 25 girls), aims to determine the risk factors influencing the appearance and evolution of autistic disorders.

The results of our survey show that patients aged 3 to 17 years and a male predominance with a sex ratio boys / girl of 2.2: 1. The age of onset of autism symptoms is before 3 years. 33% of autistic people in our sample have an intellectual disability, the majority being boys (19 boys and 7 girls). In addition, parental age (above 31 for the majority of parents) increased risk of autism disorders. Most of the patients in our sample present pathologies associated with autism (trisomy 21, schizophrenia, epilepsy, etc.). In addition, about 20% of autistic people have a family member with autism, and 24% of the parents are a consanguineous couple.

This study revealed the effect of certain factors (age and sex of patients, age of parents at birth of their child, family medical history, pathologies associated with autism, age of onset of autism symptoms) in the onset of autism. And the results provide valuable retrospectives for future research and could contribute to more targeted prevention and intervention strategies to improve the management of people with autism.

Keywords: Autism, Intellectual Disability, Genetic factors, Environmental factors
, Autism Spectrum Disorders, Sex ratio.

ملخص:

اضطرابات طيف التوحد هي مجموعة من الاضطرابات النمائية العصبية الخطيرة ومشكلة صحية عامة، لاتزال الامراض المسببة للأعراض مجهولة ومثيرة للجدل، ولكن قد تكون العوامل الوراثية والبيئية من بين المسببات. اجريت دراستنا على 80 شخص مصاب بالتوحد (55 فتى و25 فتاة) ، يهدف إلى تحديد عوامل الخطر التي تؤثر على ظهور وتطور اضطرابات التوحد.

تظهر نتائج المسح الذي أجريناه أن المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 3 الى 17 عاما وغلبة للذكور مع نسبة جنس بنات – ذكور تبلغ 2.2 مقابل 1. أعراض التوحد تبدأ في الظهور قبل سن 3 سنوات. يعاني 33 بالمئة من المصابين بالتوحد في عينتنا من إعاقة ذهنية، والغالبية من الأولاد (19 ولدا و7 بنات) بالإضافة إلى ذلك، سن الوالدين (31 بالنسبة لغالبية الآباء) يزيد من خطر الإصابة باضطرابات التوحد. يعاني معظم المرضى في عينتنا من امراض مرتبطة بالتوحد (التثلث الصبغي 21, الفصام والصرع...).

فضلا عن ذلك حوالي 20 بالمئة من المصابين بالتوحد لديهم فرد من العائلة مصاب بالتوحد و24 بالمئة من الاباء متزوجين زواج أقارب.

كشفت هذه الدراسة عن تأثير عوامل معينة (عمر وجنس المرضى، عمر الوالدين عند ولادة طفلهم، التاريخ الطبي للعائلة، الأمراض المرتبطة بالتوحد، عمر ظهور أعراض التوحد) في بداية التوحد. وتوفر هذه النتائج وجهات نظر قيمة للبحوث المستقبلية ويمكن أن تساهم في استراتيجيات الوقاية والتدخل الأكثر استهدافا لتحسين إدارة الأشخاص المصابين بالتوحد.

الكلمات الرئيسية: التوحد، العوامل الوراثية، العوامل البيئية، اضطرابات طيف التوحد، الإعاقة الذهنية، نسبة الجنس.

Résumés

Liste des abréviations

Liste des tableaux et Figures

Introduction01

Chapitre I : Généralités sur les TSA

I.1 Définition02

I.2 Historique02

I.3 Les symptômes de l'autisme02

I.4 Prévalence de l'autisme03

I.5 Sexe-ratio03

I.6 Diagnostic génétique04

Chapitre II : Etiologie des TSA

II.1 Facteurs de risque des TSA.....05

II.1.1 Facteurs de risque génétique.....05

II.1.2 Maladies et anomalies chromosomiques associées aux TSA.....05

II.1.2.1 Anomalies chromosomiques05

II.1.2.2 Syndromes génétiques06

II.1.2.3 Syndromes métaboliques associés aux TSA.....06

II.1.2.4 Maladies mitochondriales07

II.1.3 Les variants rares dans les TSA.....07

II.1.3.1 Variations du nombre de copies CNVs dans les TSA.....08

II.1.4 Approche des gènes candidats associés aux TSA.....10

II.2 Facteurs de risque non génétiques12

II.2.1 Facteurs de risques environnementaux.....12

II.2.1.1 Age parental12

II.2.1.2 Autres facteurs	12
II.2.2 Epigénétique de l'autisme.....	13
II.2.2.1 Méthylation de l'ADN	13
II.2.2.2 Modification des histones.....	13

Partie pratique

Chapitre I : Méthodologie

I.1 Population étudiée.....	15
I.2 Paramètres pris en considération.....	15
I.3 Analyse des données.....	15

Chapitre II : Résultats et discussion

II.1 Classification basée sur l'âge.....	16
II.2 Classification basée sur le sexe.....	16
II.3 L'âge d'apparition des symptômes chez l'enfant autiste.....	17
II.4 Âge des parents à la naissance de l'enfant	18
II.5 Présence ou absence de déficience intellectuelle associée à l'autisme.....	19
II.6 Relation entre sexe-ratio et la déficience intellectuelle associée à l'autisme	20
II.7 Position de l'autiste dans la fratrie.....	20
II.8 Pathologies associées à l'autisme.....	21
II.9 Incidences des antécédents médicaux familiaux.....	22
II.10 Périnatalité.....	23
II.11 Impact de la consanguinité sur l'autisme	24
Conclusion	26

Références bibliographiques

Annexes

Liste des figures :

Figure 01 : Représentation globale des régions cytogénétiques d'intérêt liées à l'autisme	07
Figure 02 : Distribution des CNVs dans l'autisme.....	10
Figure 03 : Schémas représentant les différents facteurs de risque environnementaux.....	12
Figure 04 : Description de la population selon la tranche d'âge.....	16
Figure 05 : Classification des patients selon le sexe.....	16
Figure 06 : Âge d'apparition des symptômes de l'autisme.....	17
Figure 07 : Répartition selon l'âge des parents à la naissance de leur enfant autiste.....	18
Figure 08 : Classification des patients en fonction de la déficience intellectuelle.....	19
Figure 09 : Nombre des garçons et les filles présentant une déficience intellectuelle associée à l'autisme.....	20
Figure 10 : Classification des patients selon la position dans la fratrie.....	21
Figure 11 : Classification des patients selon les pathologies associées à l'autisme.....	22
Figure 12 : Distribution selon les antécédents médicaux familiaux.....	23
Figure 13 : Problèmes liés à la période prénatale.....	23
Figure 14 : Classification des patients selon la présence de consanguinité entre leurs parents.....	24

Liste des abréviations

ACRD : Autism Chromosome Rearrangement Database

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CD : Maladie cœliaque

CGH : array-comparative genomic hybridization

CNVs : Variations du nombre de copies

CpG : Cytosine-phosphate–Guanine

CPP : Centre psychopédagogique

CROIs: Cytogenetic Regions of Interest

CS: Césarienne

DI : Déficience Intellectuelle

FXS : Syndrome X fragile

GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique

GDM : Diabète sucré gestationnel

IMC : Obésité basée sur l'indice de masse corporelle

NF1 : Neurofibromatoses du type 1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PR: Polyarthritisme rhumatoïde

PS: Psoriasis

PTEN: Phosphatase and TEN sin homologs

SLO : Syndrome de Smith-Lemli Opitz

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

STB : Sclérose tubéreuse de Bourneville

TD1 : Diabète de type 1

TED : Troubles envahissants du développement

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité

TSA : Troubles de Spectre Autistique

VD : Accouchement vaginal

WGS : Séquençage du génome entier

Introduction

Introduction

Introduction

Les Troubles du spectre autistique sont des troubles neurodéveloppementaux complexes caractérisés par deux catégories de comportements atypiques. La première catégorie touche la communication et les interactions sociales, alors que la deuxième concerne les aspects restreints et répétitifs du comportement **DSM-5 (Am. Psychiatr. Assoc. 2013)**.

Les signes et symptômes de TSA sont généralement détectés avant l'âge de 3 ans, et persistent tout le long de la vie **(Bejarano-Martín et al.2019 ; Lyall et al.2017)**.

L'autisme toucherait quatre fois plus de garçons que les filles **(Baio et al., 2018)**. D'après **l'OMS.2023** la prévalence des TSA dans le monde est estimé à une personne sur 160 présentant un trouble du spectre autistique. En Algérie, plus de 45000 cas sont recensés selon le ministère de la santé algérienne en **2022**.

Au cours des dernières décennies, les chercheurs ont réalisé des progrès significatifs dans l'identification des facteurs environnementaux, épigénétique et génétiques contribuant à l'apparition de l'autisme **(Leboyer et al., 2002 ; Vorstman et al, 2006 ; Wang et al., 2016 ; Dall'Aglio et al., 2018)**. Les études familiales et les analyses de jumeaux avec des taux de concordance plus élevés chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes **(Ronald et Hoeskstra. 2011 ; Leboyer et al., 2002)**, l'existence d'anomalies chromosomiques, des anomalies génétiques, les CNVs et les gènes candidats (*NLGN3*, *NLGN4X*, *SHANK3*, *PTEN*, *EN2...*) sont autant de facteurs souvent impliqués dans des syndromes génétiques associés à l'autisme **(Levy et al., 2011 ; Vorstman et al., 2006 ; Jamain et al., 2003)**. Quant à la contribution de l'environnement dans l'étiologie de l'autisme, des études ont plutôt montré que l'exposition prénatal, périnatale et postnatale à certain facteur environnemental tels que la pollution atmosphérique, l'infliction virale était associée à un risque élevé de TSA **(Shelton et al., 2014 ; hertz-picciotto et al., 2018)**

Actuellement, le diagnostic des TSA est basé principalement sur une évaluation clinique des sujets avec un test génétique comme la CGH-array et le séquençage d'exon **(Griswold et al.2015 ; Cappuccio et al., 2016)**.

L'objectif de notre travail porte sur une étude des dossiers des patients atteints d'autisme dans la Wilaya de Tipaza, en prenant en compte plusieurs paramètres (âge et sexe des patients, l'âge des parents à la naissance de l'enfant, rang dans la fratrie, périnatalité, antécédents médicaux personnels et familiaux, ...) afin de mettre en évidence l'existence d'une corrélation

Introduction

positive entre ces paramètres et le développement des TSA. Pour cela les différentes données recueillies sur les malades sont traitées par les logiciels Excel et Spss.

Chapitre I : Généralités sur les TSA

I.1. Définition :

L'autisme fut défini par Léo Kanner en 1943 comme un « trouble du contact affectif ». Ce syndrome autistique fait partie des troubles envahissants du développement (TED) et se caractérise par des déficits dans les interactions sociales et la communication, ainsi que par des comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Ces comportements spécifiques aux troubles autistiques se manifestent chez les enfants avant l'âge de trois ans. **(American psychiatric association ,1996).**

I.2.Historique :

Jean Marc et Gaspard Itard en 1806 ont rapporté le premier cas d'un enfant supposé être autiste **(Hochmann, 2009).**

Le terme "autisme" a été introduit pour la première fois par le psychiatre Eugen Bleuler en 1911. Selon lui, les individus atteints d'autisme cherchent à préserver un monde qui leur est propre, d'où le terme "autisme", dérivant du mot grec "autos" signifiant "soi-même". Bleuler considérait l'autisme comme un mécanisme de défense secondaire **(Sanchez, 2011).**

Plus tard Léo Kanner en 1943 utilise le terme "autisme" dans son article scientifique intitulé "les troubles autistiques du contact affectif". En tant que psychiatre américain, il avait décrit un groupe de 11 patients âgés entre 2 ans et demi et 8 ans. Il avait désigné le syndrome clinique comportemental observé chez ses patients comme "autisme infantile". Pour Kanner, l'autisme n'est pas considéré comme une conséquence, mais plutôt comme un défaut fondamental **(Hochmann, 2009).**

I.3. Les symptômes de l'autisme :

Les TSA se caractérisent par une altération de la communication et du comportement social, ainsi que par la présence de comportements répétitifs restreints et d'un traitement sensoriel atypique **(Green et al., 2016 ; Lai et al., 2013).** Les TSA s'accompagnent souvent de comorbidités telles que le TDAH, la DI, l'anxiété et les troubles dépressifs **(Cremone-Caira et al., 2019 ; Mazurek et al., 2013).**

I.4. Prévalence de l'autisme :**I.4.1. Au monde :**

D'après l'OMS, **(2023)** la prévalence des TSA dans le monde est estimée à une personne sur 160 présentant un trouble du spectre autistique. **[Site 1]**

Cette estimation n'est qu'une moyenne et la prévalence déclarée varie considérablement d'une étude à l'autre.

I.4.2. En Algérie :

En Algérie, bien qu'aucune estimation précise n'ait été rapportée, environ 39000 cas d'autisme ont été recensés selon **Ziani-Bey (2016)**, et 45000 cas selon le ministère de la santé algérienne en 2022. [Site 2]

I.5. Le sexe-ratio :

Les études épidémiologiques montrent un nombre plus élevé de garçons atteints de TSA par rapport au nombre de filles. Le sexe ratio généralement admis est de 4 :1 (**Fombonne, 2009**) ; (**Baio et al., 2018**). Lorsqu'un retard mental modéré à sévère est associé, le sexe ratio est moins élevé (2 garçons pour 1 fille) et en absence de retard mental, le sexe ratio est plus élevé (6 garçons pour 1 fille) (**Yeargin-Allsopp et al., 2003**).

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce déséquilibre du sexe -ratio :

- **Les chromosomes sexuels** : plusieurs gènes situés sur le chromosome X, tels que *FMRI*, *MECP2*, *NLGN3* et *NLGN4*, sont impliqués dans l'étiologie des TSA (**Betancur, 2011**). La présence de deux copies du chromosome X chez les filles leur confère une protection contre les altérations génétiques récessives qui peuvent affecter ce chromosome (**Ross et al., 2012**).
- L'hypothèse du cerveau hyper masculin (extrême mâle braintheory), aussi appelée « théorie de l'empathisation-systématisation », proposée par Simon Baron-Cohen, est basée sur l'existence d'un dimorphisme sexuel entre les cerveaux masculins et féminins (**Baron-Cohen, 2002**).
- Enfin, une autre explication avancée estime que les outils de diagnostic réussissent mal à détecter les filles autistes, notamment celles atteintes d'autisme de haut niveau (**Bargiela et al., 2016**).

I.6. Diagnostic génétique :

Le diagnostic génétique de l'autisme est une démarche visant à identifier les variations génétiques potentiellement associées au (TSA).

1.6.1. Séquençage du génome entier (WGS) : cette technique permet de séquencer l'ensemble du génome d'un individu, ce qui peut permettre de détecter des variations génétiques rares ou de novo (nouvellement apparues) (**Jiang et al., 2013**).

1.6.2. Séquençage d'exons : cette méthode se concentre sur les régions codantes du génome (les exons), qui représentent environ 1 à 2% du génome total. Étant donné que les variations génétiques impliquées dans l'autisme sont souvent situées dans les exons, cette approche peut être plus efficace pour détecter des variations génétiques potentiellement liées à l'autisme (**Griswold et al., 2015**).

1.6.3. La CGH-array : est une méthode moléculaire utilisée en génétique pour détecter des variations du nombre de copies (CNVs) à l'échelle du génome. Cette technique permet de comparer quantitativement l'ADN d'un patient à un ADN de référence et d'identifier les régions où il existe des différences dans le nombre de copies de segments d'ADN. (**Pinkel., 1998**).

Chapitre II : Etiologie des TSA

II.1 Facteurs de risque des TSA :

II.1.1. Facteurs de risque génétiques :

Depuis la description de l'autisme par Kanner en 1943, les causes exactes des TSA restent le plus souvent inconnues (**Eissa et al., 2018**). Cependant, des études ont montré que l'étiologie des TSA est multifactorielle mettant en jeu une forte composante génétique. En effet, l'implication des facteurs génétiques dans les TSA a été démontrée par plusieurs études :

II.1.1.1. L'héritabilité est supérieure à 90 % et le risque de récurrence pour un frère d'une personne atteinte est estimé à 45 % (**Leboyer et al., 2002**), Le risque est également majoré en cas de consanguinité (**Demily.,2016**).

II.1.1.2. Études de jumeaux jouent un rôle dans la compréhension de l'autisme sous l'angle génétique. Il existe un taux de concordance de 60 % chez les jumeaux monozygotes et jusqu'à 10 % chez les jumeaux dizygotes, lorsque l'un d'entre eux est autiste. De plus, le risque de récurrence dans la fratrie varie entre 2 et 7 % (**Ronald et Hoeskstra., 2011**).

II.1.2 Maladies et anomalies chromosomiques associées aux TSA :

II.1.2.1 Les anomalies chromosomiques :

L'autisme peut être attribué à des anomalies chromosomiques dans 5 à 10% des cas. Ces anomalies touchent l'ensemble des chromosomes (**Figure 01**) (des translocations équilibrées ou non, des inversions ou encore des délétions et des duplications) (**Vorstman et al, 2006**).

L'autisme est associé à des anomalies cytogénétiques comme celles du bras long du chromosome 15 et celles des chromosomes sexuels (**Leboyer et al., 2002**). Des études génétiques récentes ont suggéré une association entre la région Xq13-q21 et l'autisme, ainsi que plusieurs anomalies chromosomiques impliquant la région Xp22. Les deux régions du chromosome X mentionnées précédemment pourraient contribuer à expliquer la disparité observée entre les taux de prévalence de l'autisme chez les garçons et les filles (**Beaulne., 2012**).

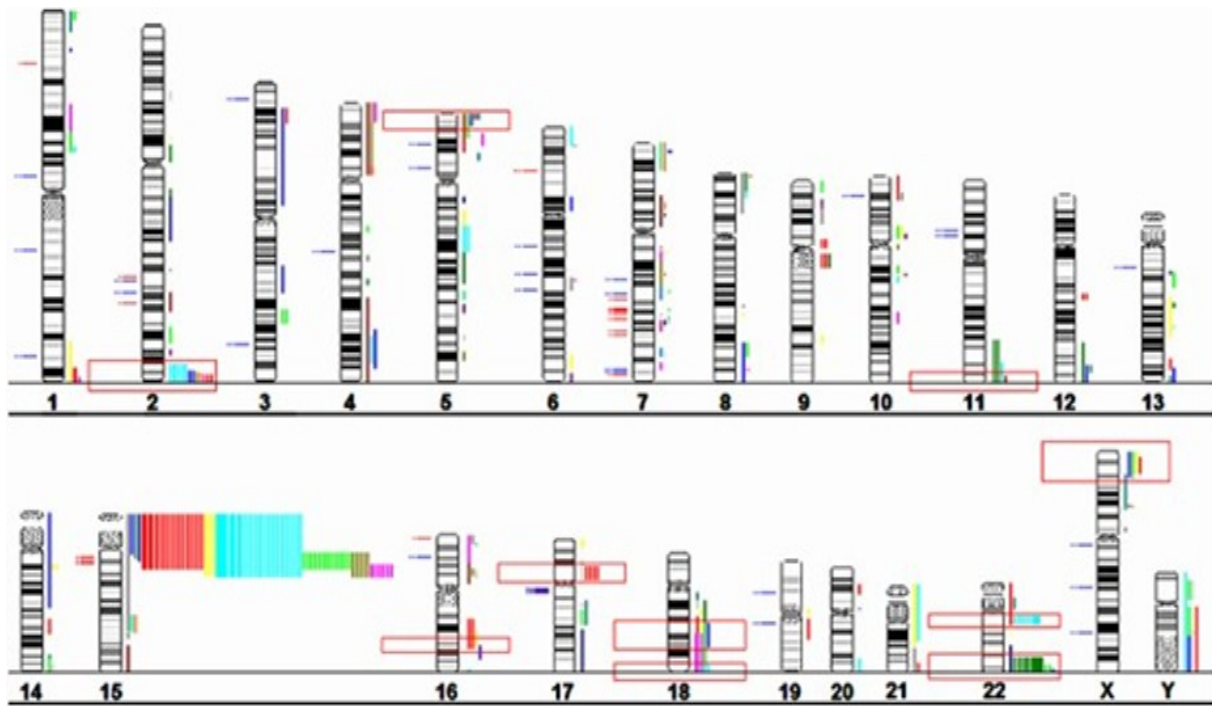


Figure 01 : Représentation globale des régions cytogénétiques d'intérêt liées à l'autisme (CROIs : CytogeneticRegions Of Interest) **Vorstman et al., (2006)**.

À gauche des chromosomes, les régions liées (avec un score Lod supérieur à 2) sont illustrées par des traits bleus, tandis que les régions associées (avec un p-value inférieur à 0,05) sont représentées par des traits rouges. À droite des chromosomes, les barres verticales indiquent les CROIs, et les barres de la même couleur suggèrent que ces CROIs ont été mentionnées à plusieurs reprises dans la littérature. Les rectangles rouges signalent de nouvelles régions potentiellement intéressantes lorsqu'un locus commun est rapporté plus de quatre fois en association avec des anomalies chromosomiques, sans avoir été auparavant lié ou associé.

II.1.2.2. Les syndromes génétiques associés à l'autisme :

Les principales maladies génétiques associées à l'autisme, sont :

-Syndrome d'Angelman dû à une délétion 15q11-q13 sur l'allèle maternel (**Bird, 2014**).

-Syndrome de Prader-Willi dû à une délétion 15q11-q13 sur l'allèle paternel. (**Angulo et al., 2015**)

-Syndrome X fragile (FXS) est lié à des mutations dans le gène *FMRI* localisé en Xq27.3(**Hagerman et al.,2009**).

-La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie autosomique dominante, liée à des mutations dans deux gènes suppresseurs de tumeurs, TSC1 (région chromosomique 9q34) et TSC2 (région chromosomique 16p13). (**Crino et al.,2006**)

-Le syndrome de Rett ne touche quasiment que les filles (**Marouillat. 2011**). Des mutations du gène *MECP2* (methyl-CpG binding protein 2) localisé en Xq28 sont responsables de 90% des cas (**Amir et al., 2000**).

II.1.2.3. Syndromes métaboliques associées aux TSA :

La majorité des maladies métaboliques sont d'origine génétique avec une hérédité le plus souvent autosomique récessive. (**Benvenuto et al., 2009, Manzi et al., 2008**).

Parmi ces syndromes métaboliques associés au TSA sont mentionnés :

- Les troubles du métabolisme des acides aminés.
- Les anomalies métaboliques des purines et des pyrimidines.
- Le syndrome de Smith-Lemli Opitz (SLO).
- Les altérations dans le métabolisme cérébral des folates.
- Les perturbations dans le métabolisme de la créatine.

II.1.2.4. Maladies mitochondriales :

Les mitochondries sont des organites cellulaires essentiels qui jouent un rôle crucial dans le fonctionnement optimal des cellules (**Rossignol et Frye ., 2014**). Plusieurs études ont révélé des dysfonctionnements mitochondriaux chez les patients atteints de TSA, et les mutations touchant les gènes mitochondriaux peuvent être influencées par les CNVs. En effet, les régions chromosomiques affectées par les CNVs peuvent contenir des gènes associés à la fonction mitochondriale et à des troubles du développement neurologiques. Par exemple, une suppression ou une duplication dans la région 7q31.1, qui comprend le gène *IMMP2L* codant une protéine de type protéase de la membrane mitochondriale a été associée aux TSA (**Rose et al.,2018**).

II.1.3. Les variants rares dans les TSA :

II.1.3.1. Variations du nombre de copies CNVs dans les TSA :

Les CNVs sont des remaniements génétiques rares, dont la taille est supérieure à 1 kb. Ils correspondent à des délétions ou des duplications de tailles variables, et ces variations affectent un nombre de gènes variable en fonction de leur taille.

La similarité significative des séquences répétitives peut effectivement conduire à des recombinaisons homologues non alléliques (**Demily et al., 2016**).

Les régions chromosomiques les plus courantes où ces répétitions sont localisées comprennent 2q37, 7q11, 15q11q13, 16p11, 22q11.2 et 22q13.3. (**Vorstman et al., 2006**). Ces variants peuvent être hérités ou bien de novo.

Un grand nombre d'études se sont intéressées aux CNVs, détectés à travers l'usage de puces de génotypage et ont permis l'identification de CNVs de novo associés aux TSA (**Levy et al., 2011 ; Marshall et al., 2008 ; Sanders et al., 2011 ; Sebat et al., 2007 ; Szatmari et al., 2007**).

Les recherches indiquent que les patients atteints de TSA présenteraient une prévalence plus élevée de variations du nombre de copies (CNV) de novo par rapport aux individus témoins. Selon ces études, environ 5 à 15% des patients atteints de TSA seraient porteurs de CNV de novo, tandis que cette proportion se situe entre 1 et 2% dans la population générale (**Glessner et al., 2009 ; Pinto et al., 2014**).

Lors de la première analyse portant sur un petit échantillon de 29 personnes atteintes de TSA, l'utilisation de l'hybridation génomique comparative (CGH) a révélé que 8 d'entre elles (soit 28%) présentaient des CNVs cliniquement pertinentes (six délétions et deux duplications) (**Jacquemont et al., 2006**). Dans la deuxième analyse, l'utilisation de CGH-array sur l'ADN de 12 patients atteints de TSA sporadiques sur un total de 118, des 2 individus issus de familles multiplexes (où plusieurs enfants dans la famille sont affectés) sur un total de 77, et de 2 témoins sur un total de 196, a été réalisée. Les chercheurs ont identifié des variations du nombre de copies (CNVs) de novo dans 10% des cas sporadiques, dans 3% des familles multiplexes et dans 1% des témoins. (**Sebat et al., 2007**). (**Figure02**)

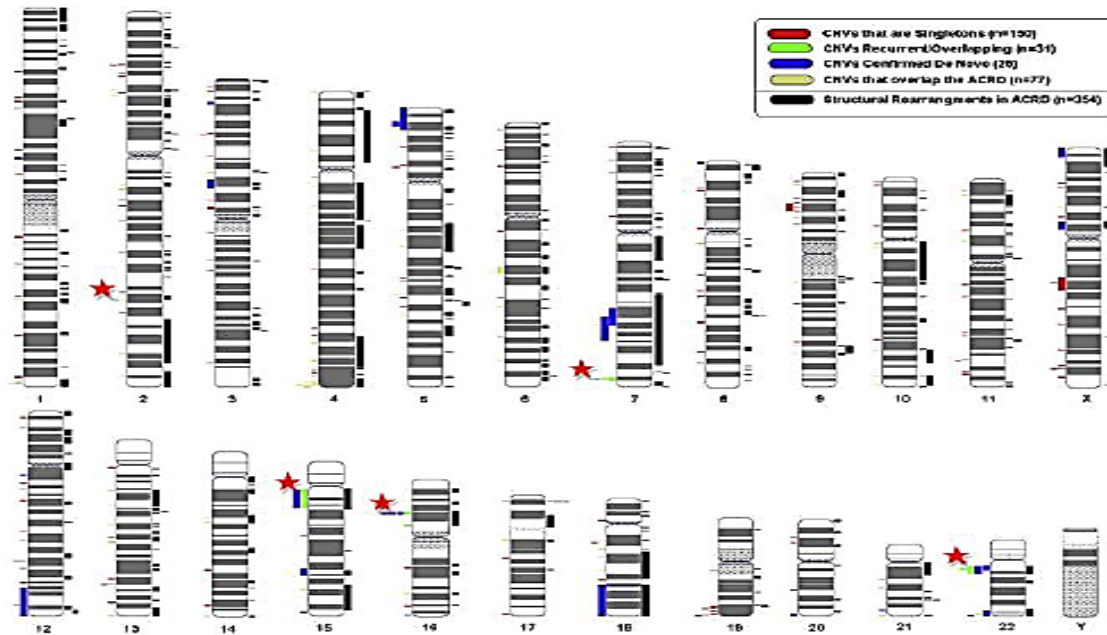


Figure 02 : Distribution des CNV dans l'autisme. Les CNV issus de la base de données ACRD, (Autism Chromosome Rearrangement Database) sont en noirs sur la droite des chromosomes. Sur la gauche des chromosomes sont référencés les CNV spécifiques de l'autisme répertoriés par l'équipe de Marshall. En bleu les CNV *de novo*, en vert les CNV récurrents, en jaune les CNV récurrents avec les CNV de la base ACRD, en rouge les CNV isolés. Avec un Astérisque, les CNV appartenant aux catégories de novo et récurrents (total : 5). (Marshall *et al.*, 2008).

II.1.4. Approche des gènes candidats associés aux TSA :

Plusieurs études de recherche ont identifié des gènes candidats potentiellement associés à l'autisme. (Jamain *et al.*, 2003 ; Durand *et al.*, 2007 ; Gauthier *et al.*, 2009 ; Moessner *et al.*, 2007 ; Chen *et al.*, 2014). Ces gènes jouent un rôle dans le développement du cerveau, la communication entre les cellules cérébrales et la régulation des processus neurologiques.

- **Gènes de la famille neurologines (*NLGN3*, *NLGN4X*) :**

La famille des neurologines comprend 5 gènes dont deux sont localisés sur le chromosome X. Le séquençage de ces deux gènes dans une cohorte de 158 familles avec TSA a permis d'identifier une mutation de décalage du cadre de lecture dans *NLGN4X* et une mutation faux-sens dans *NLGN3* au sein de deux familles présentant chacune deux frères atteints (l'un avec autisme et l'autre avec syndrome d'Asperger) (Jamain *et al.*, 2003).

- **Gène *SHANK3* :**

Le Gène *SHANK3* appartient à une famille de protéines de structure neuronales et code pour une protéine dite « d'échafaudage », ce gène est localisé en 22q13.33 (Durand *et al.*, 2007).

Selon les résultats rapportés par différentes études (**Durand et al., 2007 ; Gauthier et al., 2009 ; Moessner et al., 2007**), des altérations génétiques ont été observées dans plusieurs familles. Dans une première famille, deux frères ont présenté des mutations entraînant un décalage du cadre de lecture. Dans une deuxième famille, un patient a montré une délétion du gène. Une troisième famille avait un enfant non autiste avec une délétion du gène et un enfant autiste avec une duplication supplémentaire du gène. Une deuxième étude a détecté une mutation et deux délétions du même gène. Il convient de noter que ces mutations dans ce gène demeurent peu fréquentes.

- **Gène suppresseur de tumeur *PTEN* :**

Le gène *PTEN* (Phosphatase and TEN sin homolog) est un gène suppresseur de tumeur localisée en 10q23.31 (**Zhang et Fuller, 2004**).

Chez des individus atteints de TSA, de déficience mentale et de macrocéphalie, des altérations génétiques telles que des mutations hétérozygotes et des délétions ont été observées dans ce gène (**McBride et al., 2010**).

- **Facteur de transcription *EN2* :**

Le gène *EN2*, situé à la position 7q36.3, est un facteur de transcription de la famille des homeobox. Des variations alléliques différentes dans deux SNPs introniques de ce gène ont été liées à l'autisme. Bien que le SNP exonique n'ait pas encore été associé aux TSA, des chercheurs ont suggéré que ces SNPs introniques pourraient potentiellement perturber l'interaction des facteurs de transcription avec le gène *EN2* (**Freitag., 2007**).

- **Gène *GABRB3* :**

Le gène candidat *GABRB3*, localisé en 15q11-13 code la sous-unité β 3 du récepteur GABA (A) (**Chen et al., 2014**). En 2014, l'équipe de Chen a identifié 22 variants rares dans le gène *GABRB3* de 18356 patients atteints de TSA. Ils ont alors suggéré que ces variants pourraient être associés aux TSA et qu'une augmentation de l'expression de *GABRB3* pourrait contribuer à la pathogenèse des TSA chez certains patients. (**Chen et al., 2014**)

- **Gène *NF1* :**

Le gène *NF1* est associé aux neurofibromatoses du type 1, une affection qui est présente chez les enfants atteints d'autisme de 100 à 200 fois plus souvent que ce que l'on pourrait attendre par simple hasard. (**Gillberg et Forsell., 1984**).

II.2 Facteurs de risque non génétiques :

II.2.1 Facteurs de risques environnementaux :

Les influences environnementales en combinaison avec la susceptibilité génétique individuelle modulent le risque de développer un TSA. Ces dernières années, l'importance des facteurs environnementaux lors de la grossesse a été signalée comme un déclencheur possible du développement des TSA chez les progénitures (**Hertz-Picciotto et al., 2018**).

II.2.1.1. Age parental :

L'âge avancé des parents est l'un des facteurs de risque les plus régulièrement identifiés (**Lyall et al., 2017**). L'âge avancé du père, agit sûrement par l'augmentation du nombre de mutations de novo qu'il engendre dans les spermatozoïdes. Cependant, chez les mères, l'âge avancé n'est pas un facteur prédictif du nombre de mutations de novo transmises à la descendance. (**Kong et al., 2012**)

II.2.1.2. Autres facteurs :

Certains des facteurs qui augmentent le risque de l'apparition des TSA chez la progéniture sont résumés dans la **figure 03** :

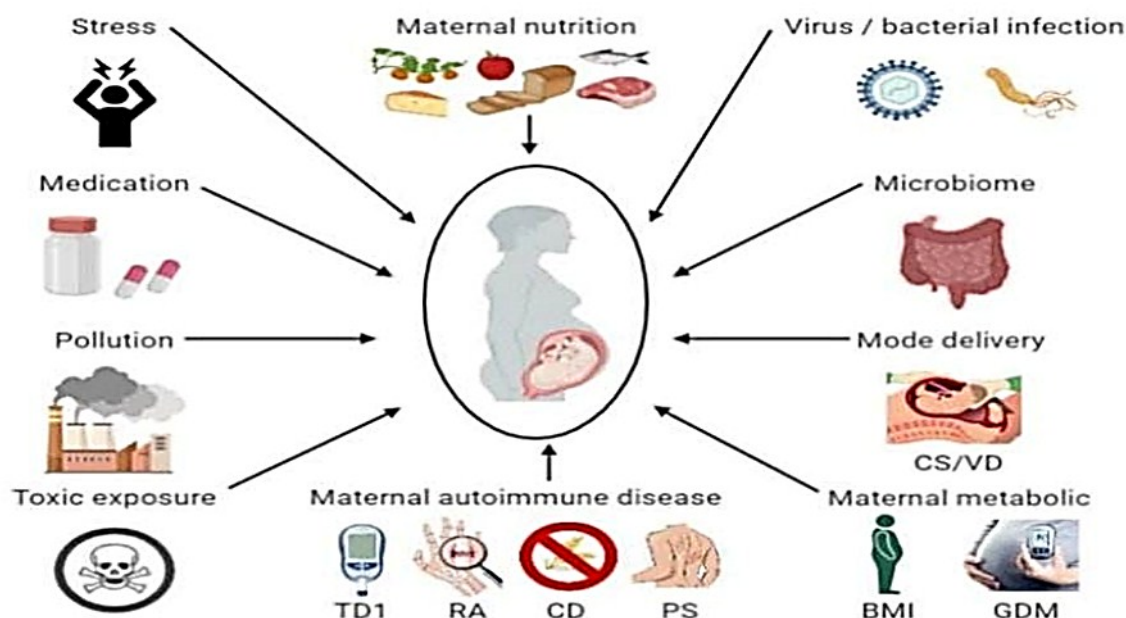


Figure 03 : Schémas représentant les différents facteurs de risque environnementaux (**Bermudez, 2020**).

Plusieurs études suggèrent que les nutriments (par exemple acides gras, vitamine D et folate) et exposition prénatale à des toxines environnementales (métaux lourds, pesticides,

perturbateurs endocriniens) (**Modabbernia et al., 2017 ; Wang et al., 2016**) et les médicaments tel que le misoprostol utilisé pour traiter les ulcères gastriques (**Ornoy et al., 2015**) l'antiépileptique acide valproïque (**Christensen et al., 2013**) augmentent le risque pour la progéniture de développer un TSA.

De multiples infections durant la grossesse sont associées au développement de TSA (**Zerbo et al.2015**).

II.2.1.3 Microbiote :

Au cours des dernières décennies, la recherche a souligné l'interaction entre le microbiote intestinal et le cerveau chez des patients atteints d'autisme. Un nombre considérable de sujets atteints de TSA présentent des dysfonctionnements gastro-intestinaux, notamment des habitudes intestinales altérées et des douleurs abdominales chroniques, qui accompagnent leurs altérations neurologiques. Les symptômes gastro-intestinaux (GI) des individus atteints de TSA semblent être fortement corrélés à la gravité de leur TSA (**Adams et al., 2011**)

- Le microbiote, une communauté microbienne de milliards de micro-organismes, joue un rôle contributif dans de nombreuses infections, troubles à médiation immunitaire, maladies rhumatologiques et troubles du système nerveux (**Sekirov et al.,2010**)

- Microbiote intestinal est strictement liée à l'âge chronologique de chaque individu et module la physiologie et la physiologie de l'hôte. Métabolisme à travers différents mécanismes. Les altérations du microbiote intestinal commensal normal entraînent une augmentation des agents pathogènes microbes qui perturbent l'homéostasie microbienne et de l'hôte. Ce déséquilibre microbien est connu sous le nom de dysbiose. De plus, des études récentes suggèrent que les altérations de la composition du microbiote intestinal (c.-à-d. dysbiose) chez les enfants atteints de TSA peuvent contribuer à symptômes gastro-intestinaux et du SNC (**wang et al. ,2014**).

Ainsi, la recherche s'est concentrée sur les changements dans l'intestin le microbiote comme facteur de risque chez les individus génétiquement prédisposés aux TSA ces changements dans on pense que le microbiote intestinal influence le risque de TSA en influençant le système immunitaire et métabolisme (**de angelis et al., 2015**)

En particulier, la dysbiose est associée à une perturbation de la barrière muqueuse qui entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale des peptides exogènes d'origine alimentaire ou des peptides neurotoxiques d'origine bactérienne (tel que le lipopolysaccharide (LPS)) et la production de cytokines inflammatoires (**navarro et al., 2016**).

En effet, le microbiote intestinal et ses les métabolites jouent un rôle crucial dans ce que l'on appelle « l'axe intestin-cerveau », un axe physiologique bidirectionnel. réseau complexe de communication entre le cerveau et l'intestin : la perturbation des fonctions neuronales, les

mécanismes endocriniens et métaboliques impliqués dans la signalisation intestinale-SNC semblent être impliqués dans les troubles neuropsychiatriques, notamment l'autisme (**Cryan et al., 2016, et Fond et al., 2016**)

II.2.1.3.1 Dysbiose dans les troubles du spectre autistique :

Un régime maternel riche en graisses pendant la grossesse altère le microbiote du nouveau-né et pourrait être associés aux TSA chez l'homme (**Connolly et al., 2016**), l'allaitement maternel est associé à un risque plus faible de TSA s'il est poursuivi pendant 6 mois, tandis que les nourrissons nourris au lait maternisé présentent une plus grande représentation de *Clostridium difficile* dans l'intestin (**Schultz et al. 2016**). Les traitements antibiotiques, même s'ils sont entrepris pendant une brève période, peuvent induire une altération du microbiote intestinal, tant chez l'homme que dans les modèles animaux (**Sherwin et al. 2016**)

Yassour et al. Démontré que les enfants traités aux antibiotiques au cours des 3 premières années de leur vie ont des compositions du microbiome intestinal (**Yassour et al. 2016**) tandis que **Korpela** et ses collègues ont montré qu'une altération durable dans le microbiote intestinal chez les enfants après une cure d'antibiotiques macrolides peut être associée à l'obésité et l'asthme (**Korpela et al., 2016**). La dysbiose intestinale est rapportée dans plusieurs pathologies, telles que des défauts immunologiques, maladie de Crohn, obésité, maladie inflammatoire de l'intestin (MII) et comportements anormaux chez les enfants (y compris ceux atteints de TSA) (**Jostins et al., 2012**)

II.2.2. Épigenétique de l'autisme :

L'épigénétique fait référence aux processus moléculaires qui permettent de moduler l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN. Il s'agit principalement de la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones (**Hamza et al., 2016**).

Ces processus sont influencés par des facteurs environnementaux internes ou externes à l'organisme, faisant de l'épigénétique un mécanisme biologique candidat pour expliquer les interactions entre gènes et environnement (**Tordjman et al., 2014**). Ces dernières années, le rôle des mécanismes épigénétiques dans les TSA a fait l'objet d'un grand intérêt (**Dall'Aglio et al., 2018**).

II.2.2.1. Méthylation de l'ADN :

Les taux de méthylation globaux de l'ADN chez les autistes et sujets contrôlé ont été comparés dans 5 publications différentes. Une hyper-méthylation a été observée dans le cervelet

de patients atteints de TSA (**James et al., 2013**) ainsi qu'en périphérie, dans les leucocytes (**Tsang et al., 2016**). En revanche, cela n'est pas confirmé dans le cortex (**Mitchel et al., 2012**), le sang total (**Wong et al., 2014**) ou le placenta (**Schroeder et al., 2016**). De plus, la méthylation de l'ADN a été étudiée plus en détail au niveau de gènes candidats associés au TSA. Une hyperméthylation de l'ADN a par exemple été reportée au niveau du promoteur *MeCP2* (methyl-CpG-binding protein), dans le cortex frontal d'autistes (**Nagarajan et al., 2006**). D'autres études ont trouvé une méthylation de l'ADN différentielle, au niveau du promoteur du gène *RELN* (reelin) dans le cortex temporal (**Lintas et al., 2016**) et une plus forte méthylation du gène *EN-2* (Engrailed Homeobox 2) dans le cervelet (**James et al., 2013**).

II.2.2.2. Modification des histones :

L'association de modifications des histones aux TSA a été expliquée dans 3 études différentes.

James et ses collaborateurs ont décrit un déficit de tri-méthylation *H3K27* dans le cervelet de personnes atteintes de TSA (**James et al., 2013**). De même, les profils d'acétylation *H3K27* dans le cervelet, les cortices préfrontal et temporal sont reportés comme différents (**Sun et al., 2016**). Enfin, bien que la tri-méthylation *H3K4* soit similaire dans le cervelet (**James et al., 2013**), elle est trouvée en excès dans le cortex préfrontal de personnes atteintes de trouble de spectre autistique (TSA). (**Shulha et al., 2012**).

Partie pratique

I. Méthodologie :

Notre étude, menée sur une période de trois mois (mars-avril-mai, 2023), a porté sur l'exploitation des archives provenant du centre psychopédagogique de Bousmail (CPP Bousmail) et de l'hôpital de psychiatrie de Nador à Tipaza. L'objectif principal était de recueillir des informations sur les patients atteints de troubles du spectre autistique (TSA)

I.1. Population étudiée :

Nous avons consulté 80 dossiers de patients atteints de troubles du spectre autistique. Parmi eux, 70 dossiers provenaient du centre psychopédagogique de Bousmail et 10 dossiers provenaient de l'hôpital de psychiatrie de Nador.

I.2. Paramètres pris en considération :

Afin de déterminer les facteurs influençant l'apparition et l'évolution des troubles autistiques, nous avons pris en compte plusieurs paramètres, ceux-ci comprennent :

- L'âge et le sexe des patients,
- L'âge des parents à la naissance de leur enfant,
- Les antécédents médicaux familiaux,
- Les pathologies associées à l'autisme,
- L'âge d'apparition des symptômes de l'autisme,
- La présence ou l'absence de retard mental associé à l'autisme,
- Le nombre de garçons et de filles présentant un retard mental associé à l'autisme,
- La position dans la fratrie,
- La période périnatale, et l'impact de la consanguinité.

I.3. Analyse des données

Les informations collectées ont été numérisées afin de faciliter leur manipulation et ont été analysées à l'aide des logiciels Excel et Spss. Nous avons utilisé le test χ^2 qui a été utilisé pour comparer les données mesurées à l'écart entre les fréquences observées et les fréquences théoriques en utilisant un seuil de signification de $p < 0,05$.

II. Résultats et discussion :

II.1. Classification selon l'âge :

La **figure 04** représente la répartition des personnes atteintes d'autisme selon leur tranche d'âge.

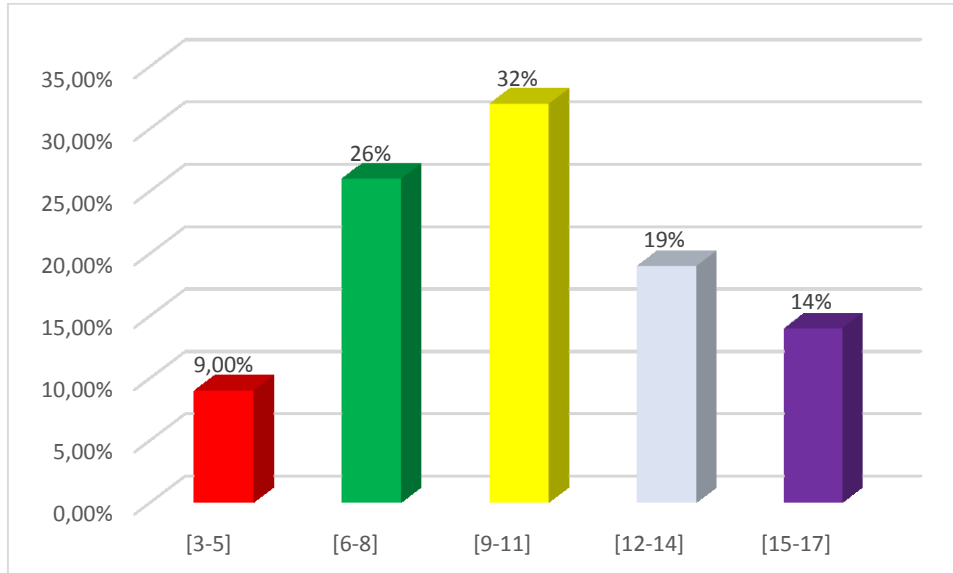


Figure 04 : Description de la population selon la tranche d'âge.

Parmi les 80 patients représentant notre échantillon, nous avons réalisé une répartition selon des tranches d'âge de 3 ans. L'âge moyen est $10 \pm 3,48$. Nous avons remarqué que le nombre d'enfants atteints d'autisme est plus élevé chez ceux âgés de 6 à 14 ans.

II.2. Classification selon le sexe :

La **figure 05** montre la répartition des patients selon le sexe.

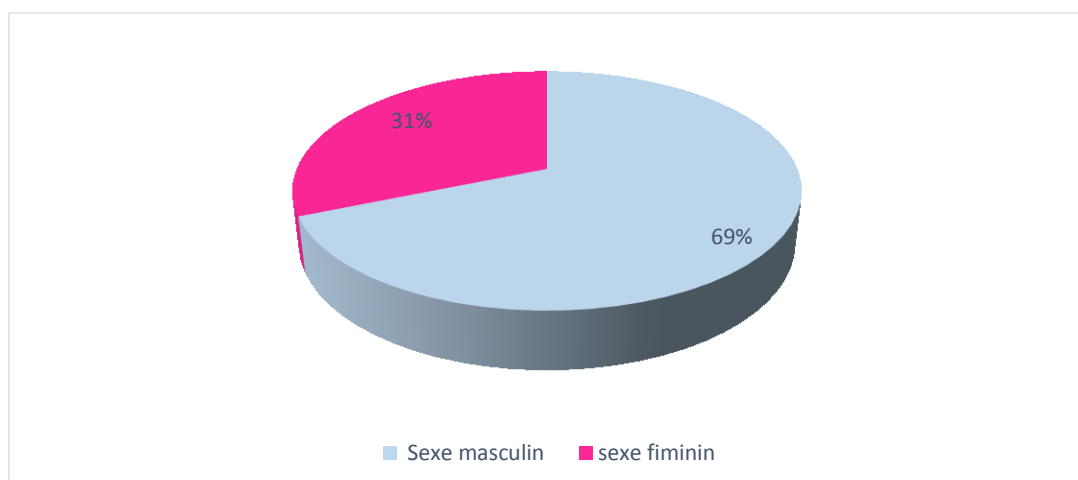


Figure 05 : Classification des patients selon le sexe.

Nous avons observé parmi l'ensemble de 80 autistes, 55 garçons et 25 filles. Il y a une prédominance masculine avec un sexe-ratio garçons/filles de 2,2 :1. Nos résultats sont en accord avec ceux de (Kim et al., 2011 et Elsabbagh et al., 2012), qui ont également relevé une prédominance masculine, avec des ratios hommes-femmes variant de 2 pour 1 à 7 pour 1.

Les mécanismes à l'origine de cette préférence masculine n'ont pas été entièrement compris, mais on estime qu'il existe plusieurs facteurs qui y contribuent. D'après Constantino il y a des facteurs protecteurs associés au sexe féminin, ainsi que de facteurs de risque associés au sexe masculin. Ces facteurs pourraient être génétiques, épigénétiques ou environnementaux (Constantino, 2017).

Les chromosomes sexuels ont été proposés comme un des facteurs responsables du déséquilibre du sexe ratio observé dans les TSA. En effet, de nombreux gènes localisés sur le chromosome X ont été impliqués dans l'étiologie des TSA (Betancur, 2011).

II.3. Age d'apparition des symptômes chez l'enfant autiste :

La figure 06 illustre l'âge d'apparition des symptômes de l'autisme.

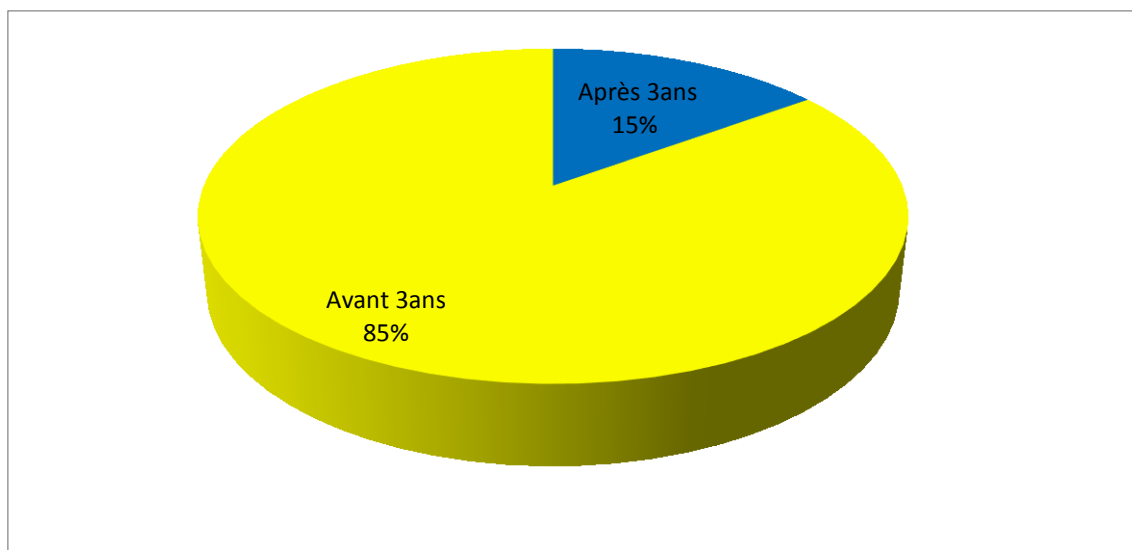


Figure 06 : Âge d'apparition des symptômes de l'autisme.

D'après nos résultats, environ 85 % des parents commencent à remarquer des comportements inhabituels chez leur enfant avant l'âge de 3 ans, tels que le manque de contact visuel, des problèmes de langage, ce qui peut susciter des inquiétudes sur le développement de leur enfant. Ces résultats présentent des similitudes avec ceux de :

-**Rogers et DiLalla, 1990** ayant fait une méta-analyse de 8 études regroupant 1512 patients et ont montré que 95% des parents remarquaient les signes avant l'âge de 3 ans

- (**Howlin et Asgharian, 1999 ; Fombonne et Giacomo, 2000**) qui ont prouvé que les premiers symptômes observés par les parents sont le retard du langage et les réactions sociales.

II.4. Âge des parents à la naissance de l'enfant :

Les résultats de l'âge des parents à la naissance de leur enfant autiste sont montrés par la **figure 07**.

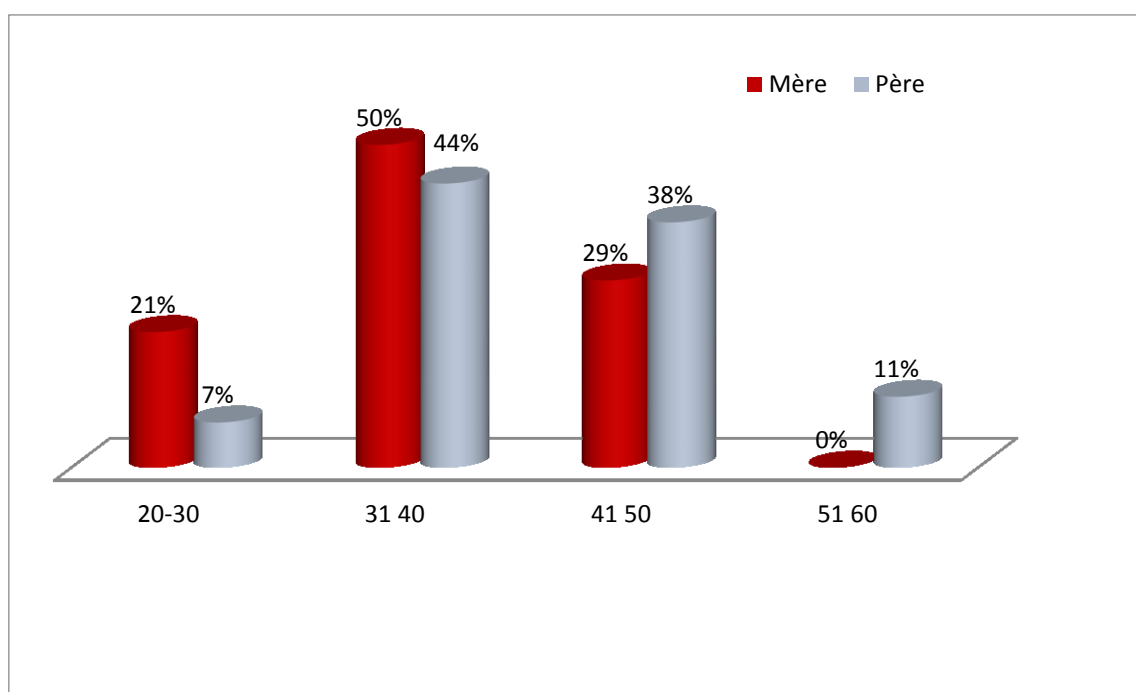


Figure 07 : Répartition selon l'âge des parents à la naissance de leur enfant autiste.

Nous pouvons constater d'après l'histogramme ci-dessus, qu'environ 70% des pères et 30% des mères ont un âge supérieur ou égal à 31 ans à la naissance de leur enfant autiste, avec une différence d'âge plus ou moins significative entre les parents. L'âge moyen des mères à la naissance de leurs enfants autistes est de 35.70 ± 5.63 ans, contre la moyenne d'âge des pères de 41.12 ± 7.36 .

Dans le cadre de notre étude nous avons constaté parmi les couples que certains avaient une différence d'âge de 10 ans jusqu'à 25 ans, avec une moyenne d'âge de 7ans.

Nos résultats se rapprochent de ceux cités dans les études de (**Gardener et al., 2009** et **Iyall et al., 2017**) qui ont montré que l'âge avancé des parents à la naissance de l'enfant augmente le risque d'avoir un enfant avec des TSA, de même (**Sandin et al., 2016**) ont trouvé que l'augmentation des TSA à une relation avec la différence d'âge entre les parents.

Dans leur étude, (**Wu et al., 2017**) ont montré que chaque augmentation de 10 ans de l'âge maternel et paternel augmenterait le risque des TSA de 18 et 21%, respectivement.

De plus, (**Lung et al., 2018**) ont prouvé que l'âge maternel avancé est largement reconnu comme augmentant le risque d'anomalies chromosomiques. (**Kong et al., 2012**) ont, quant à eux, suggéré que la relation entre l'âge paternel et les TSA peut être due à des mutations de novo qui s'accumulent avec l'âge.

II.5. Présence ou absence de déficience intellectuelle associée à l'autisme :

La **figure 08** présente les répartitions des patients en fonction de la présence et l'absence de déficience intellectuelle.

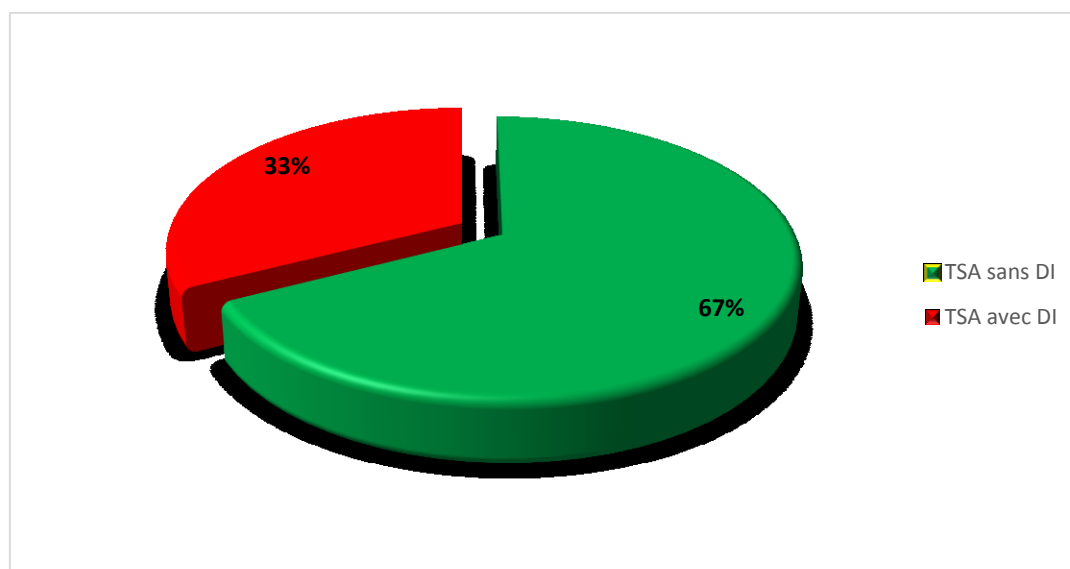


Figure 08 : Classification des patients en fonction de la déficience intellectuelle.

Environ (33%) des autistes, présentent une déficience intellectuelle, ce qui diffère de la fréquence observée dans les études de (**Lord et Rutter., 1994 ; Fombonne., 2003 ; Magnusson et Saemundsen., 2001 et Charman et al. 2011**), où elle a été estimée entre 50 et 70)

Il est possible que la différence observée soit due à la taille réduite de notre groupe de population par rapport à celle des études réalisées par ces chercheurs.

II.6. Relation entre sexe-ratio et la déficience intellectuelle associée à l'autisme :

La **figure 09** illustre la corrélation entre le sexe et l'autisme associée à un DI.

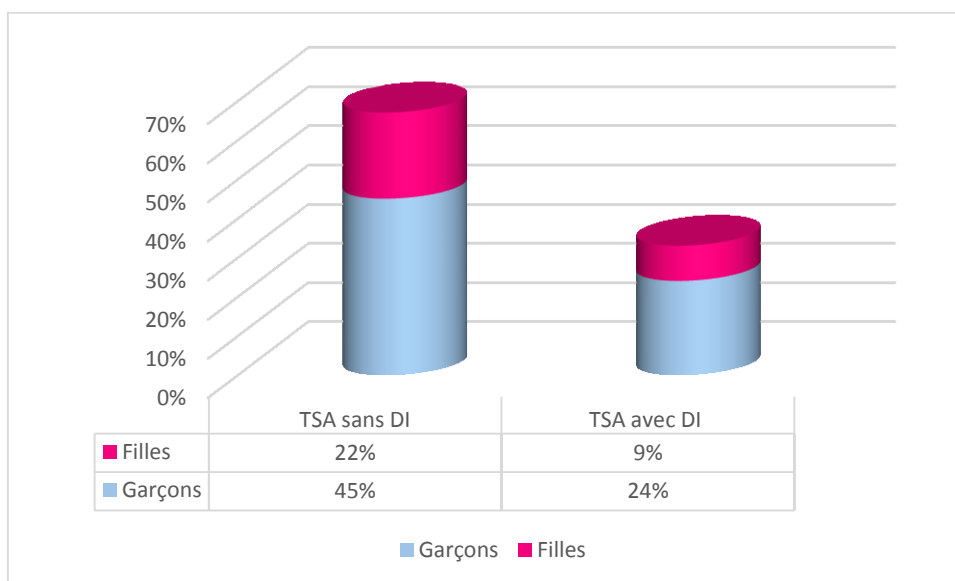


Figure 09 : Nombre des garçons et les filles présentant une déficience intellectuelle associée à l'autisme.

Le sex-ratio est plus élevé lorsque l'autisme est associé à une déficience intellectuelle (3 :1), tandis qu'il est moins élevé en l'absence de déficience intellectuelle. (2 :1). Ces résultats sont différents de ceux cités dans les travaux de (Yeargin-Allsopp *et al.* 2003 et Roy *et al.* 2009), qui ont trouvé un sexe-ratio de 2 :1 en présence de DI et de 6 :1 en l'absence de DI.

L'écart calculé entre les valeurs observées et les valeurs théoriques montrent que : le χ^2 de déficience intellectuelle est 0.33 et $p=0,10$ (**Annexe 2**) (**Tableau 2**)

Les déficiences intellectuelles ne sont pas en association, statistiquement significative ($P<0.05$) avec le sexe. Finalement, notre analyse n'a pas pu mettre une relation directe entre la déficience intellectuelle et les exe-ratio, cela pourrait être dû à l'échantillonnage réduit.

II.7. Position de l'autiste dans la fratrie :

La **figure 10** présente la répartition des patients selon la position de l'autiste dans la fratrie.

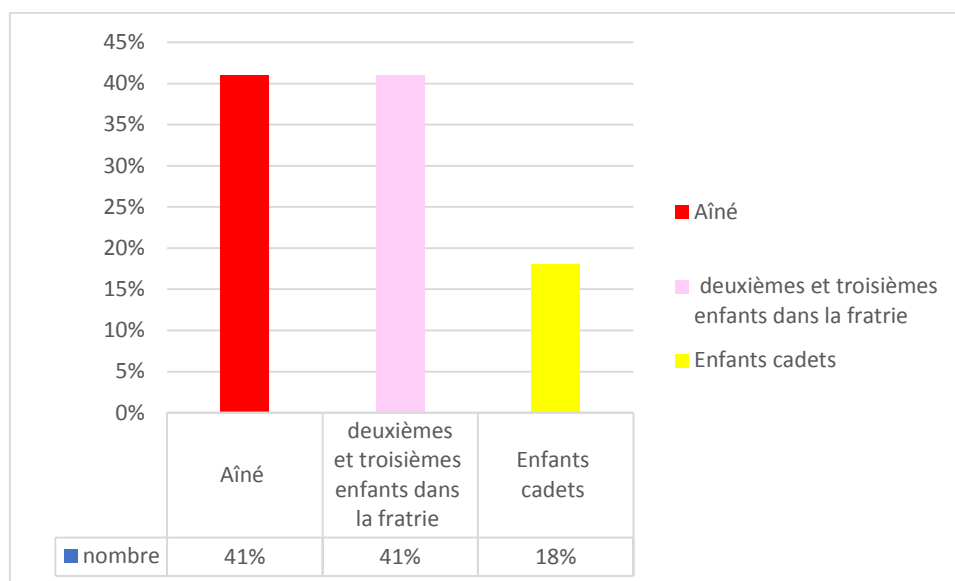


Figure 10 : Classification des patients selon la position dans la fratrie.

Selon l'histogramme ci-dessus, il semblerait clair que les enfants aînés et les deuxièmes et troisièmes enfants dans la fratrie sont le plus souvent touchés par l'autisme, avec un pourcentage d'environ (41%) pour chaque catégorie. Suivie les derniers enfants dans la fratrie avec un pourcentage d'environ (18%). Ces résultats sont conformes avec les travaux de (**Glasson et al., 2004 et Chaste et Leboyer ,2012**), lesquels ont rapporté que les enfants nés en premier dans une fratrie, étaient plus susceptibles d'être affectés par l'autisme.

Turner et al. (2011) ont trouvé que la catégorie présentant le plus de cas d'autisme, était celle des enfants en deuxième ou troisième position. Les raisons expliquant ces résultats demeurent encore largement inconnues.

II.8. Pathologies associées à l'autisme :

La **figure 11** montre la classification des patients présentant des pathologies associées à l'autisme telles que la trisomie 21, schizophrénie, épilepsie, allergie alimentaire, troubles cardiaque, troubles gastro-intestinaux et syndrome de Prader-Willi.

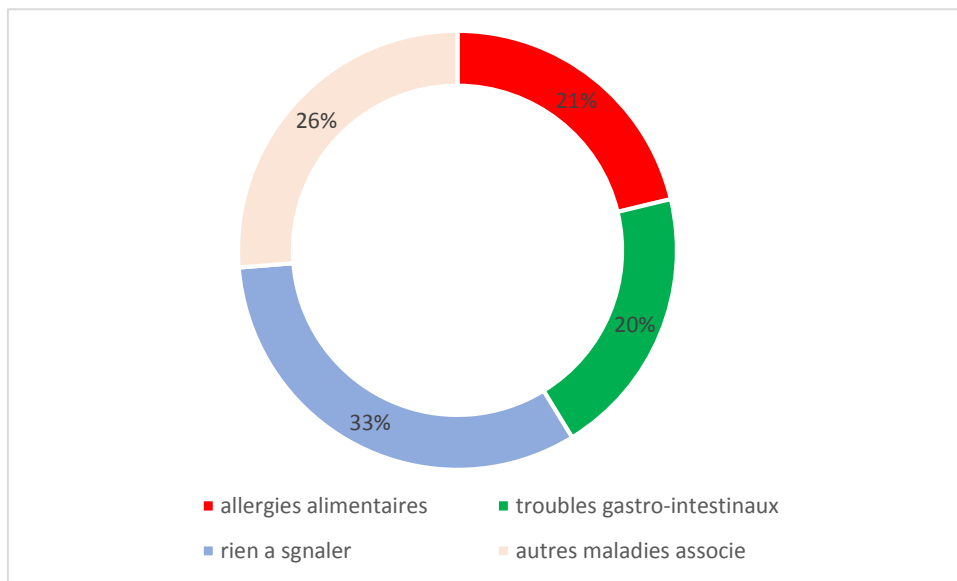


Figure 11 : Classification des patients selon les pathologies associées à l'autisme.

Dans notre échantillon d'étude, nous avons constaté que les pathologies les plus associées aux TSA, sont les allergies alimentaires qui représentent (21%) des cas, les troubles gastro-intestinaux (20%).

Des travaux menés par (**Horvath et Perman., 2002 ; Fombonne et al., 2001 et Nikolov et al., 2009**) ont prouvé que 20 à 76% des autistes présentent des problèmes gastro-intestinaux.

L'allergie alimentaire est plus souvent observée chez les patients atteints de TSA avec un pourcentage de (24,5%) (**Ibrahim et al., 2009**).

II.9. Incidences des antécédents médicaux familiaux :

La **figure 12** montre les antécédents médicaux de la famille de l'autiste.

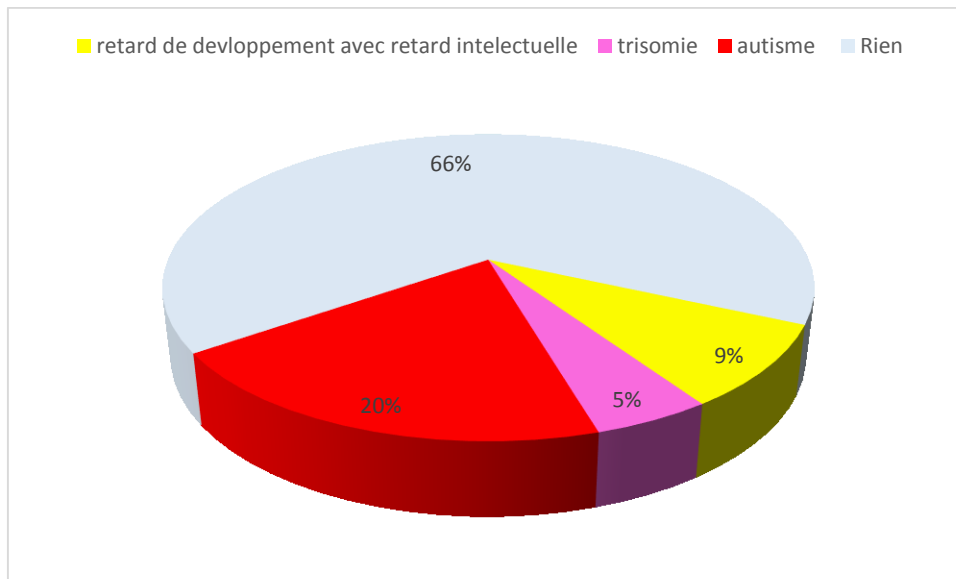


Figure 12 : Distribution selon les antécédents médicaux familiaux.

D’après les résultats affichés sur cette figure, environ (20%) ont un membre dans la famille atteint d’autisme, (9%) ont un retard de développement et retard de langage, et enfin (5%) ont un cas trisomique (trisomie 21) dans leur famille.

Ozonoff et al. (2011) ont constaté qu’en cas d’antécédents de TSA dans la fratrie, le risque de récurrence pour les enfants à naître s’élève à (19 %). Ce risque double encore quand il existe au moins deux enfants touchés dans la fratrie. Pour les jumeaux monozygotes, le risque de concordance est de (90%).

II.10. La périnatalité :

La **figure 13** illustre les problèmes qui touchent la maman durant la grossesse et pendant l’accouchement, ainsi que les problèmes en période néonatale.

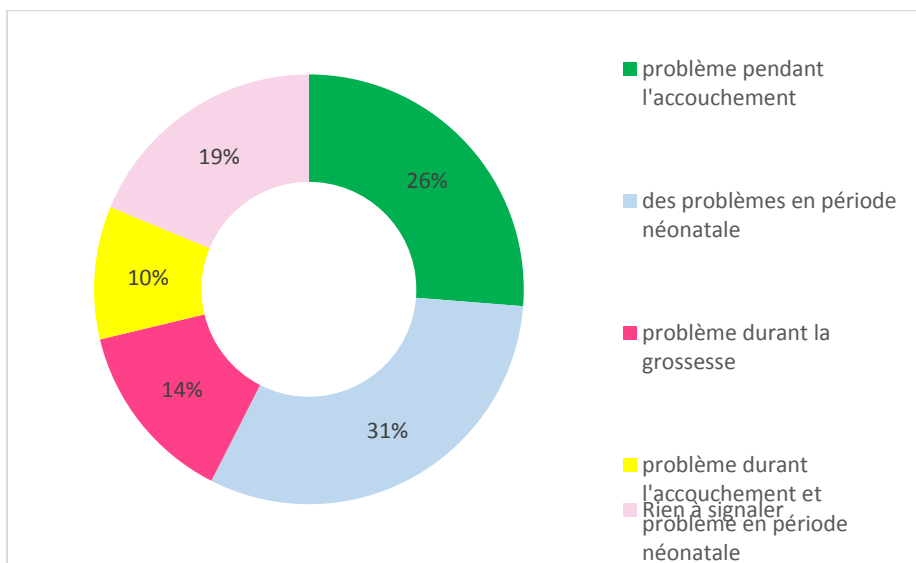


Figure 13 : Problèmes liés à la période prénatale.

Dans notre étude, (14%) des mamans ont eu des problèmes durant la grossesse tel que le stress, diabète, l'hypertension, l'infection, etc... et (36%) des nouveau-nés sont nés par césarienne et (41%) ont eu des problèmes en période néonatale comme la prématurité, la souffrance fœtale aigue et un faible poids.

A travers leurs études, (**Gardener et al.,2011**) ont trouvé que certaines complications périnatales telles que la détresse fœtale, l'enroulement du cordon ombilical autour du cou, l'accouchement par césarienne provoquant une hypoxie, seraient impliquées et augmenteraient la susceptibilité aux TSA. De plus, **Atladóttir et al. (2009)** ; **Atladóttir et al. (2010)** ; **Gardener et al. (2011)** ; **Karimi et al. (2017)** ont montré que les maladies auto-immunes maternelles (par exemple TDI, RA, CD, PS), et les infections maternelles, la prématurité, le faible poids de l'enfant à la naissance et l'exposition au stress chez les femmes enceintes, augmentent le risque de développer un TSA chez la progéniture.

II.11. Impact de la consanguinité sur l'autisme :

Au cours de notre étude, nous nous sommes intéressées au rôle de la consanguinité en tant que facteur de vulnérabilité aux troubles du spectre autistique (TSA). La **figure 14** montre la classification des patients selon la présence et l'absence de consanguinité entre leurs parents.

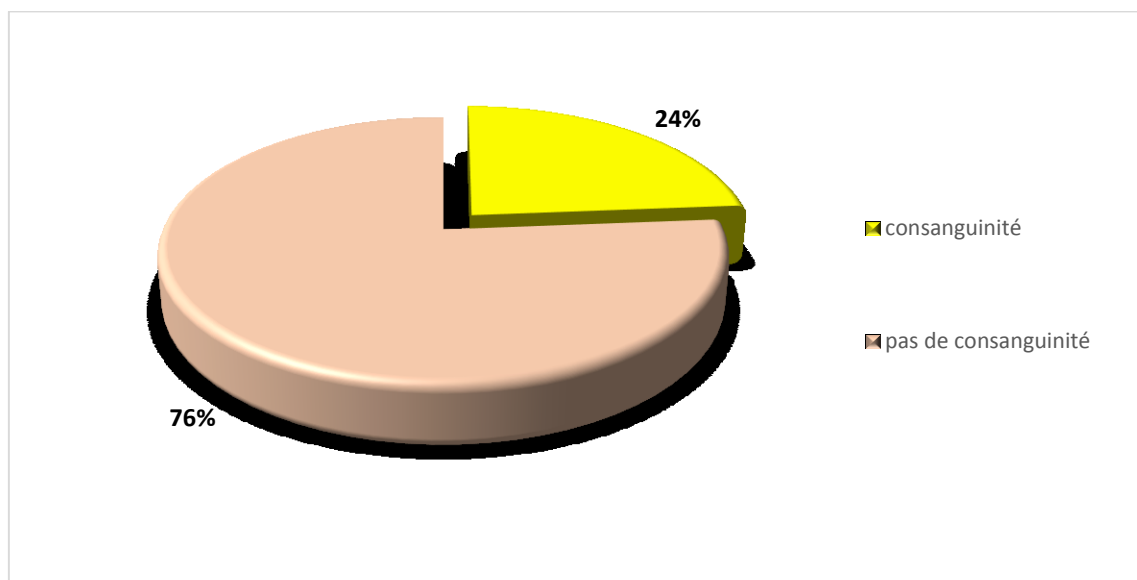


Figure 14 : Classification des patients selon la présence de consanguinité entre leurs parents.

La consanguinité entre les d **Fombonne et al. (2001)** ; **Sandin et al. (2014)** ; **Traoré et al. (2018)** eux parents a été observée chez (24%) des autistes, ces résultats sont proches de ceux de

qui ont rapporté une fréquence de consanguinité égale à (25%) entre les parents des autistes.

Une étude menée en Inde par **Mamidala et al. (2015)** a montré que la consanguinité pourrait être un facteur de vulnérabilité aux troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Conclusion et perspective

CONCLUSION

L'autisme apparaît aujourd'hui comme un problème de santé publique. Malgré le nombre important d'études réalisées pour la recherche des différentes causes de l'autisme (génétique et environnemental) cette pathologie reste, cependant, mal connue. Notre étude a été faite sur 80 dossiers de patients autistes (55 garçons et 25 filles) âgée de 3 à 17 ans.

Les résultats de notre enquête mettent en exergue une prédominance masculine et l'existence d'une déficience intellectuelle chez 33% cas, avec un sex-ratio de (2,2) et moyenne de différence d'âge est 7 ans. Le nombre de garçons s'accroît lorsque l'autisme est associé à une déficience intellectuelle, et 67% des enfants présentaient en plus de l'autisme d'autres pathologies (trouble gastro-intestinaux, schizophrénie...). Chez la plupart des cas, les symptômes de l'autisme sont apparents avant l'âge de 3 ans.

Cette étude bien que préliminaire, nous a permis de mettre à la lumière l'effet de certains facteurs dans la survenue de l'autisme, même s'il est difficile de savoir s'ils sont causaux ou jouent un rôle secondaire.

Cependant, la fiabilité de nos résultats est limitée, en raison de la taille réduite de l'échantillon, et les multiples obstacles rencontrés au cours de la réalisation de ce projet de fin d'étude.

A la lumière des résultats obtenus et afin de compléter la présente étude et de la parfaire, nous proposons comme perspectives :

- d'augmenter considérablement la taille de l'échantillon.
- mettre en place un diagnostic génétique permettant de détecter la maladie de manière précoce et plus précise.
- favoriser la création d'associations de parents d'autistes afin d'accroître la sensibilisation et d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Am. Psychiatr. Assoc. 2013. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. (DSM-5)." Washington, DC: Am. Psychiatr. Publ. 5th ed.
- American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: APA, 1994.
- Amir, R.E.;Zoghbi, H.Y (2000). Rett syndrome: methyl-CpG-binding protein 2 mutations and phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet* 97:147-152
- Angulo, M.A., Butler, M.G., and Cataletto, M.E. (2015). Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J. Endocrinol. Invest.* 38, 1249–1263.
- Atladóttir, H.Ó., Pedersen, M.G., Thorsen, P., Mortensen, P.B., Deleuran, B., Eaton, W.W., and Parner, E.T. (2009). Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics* 124, 687–694.
- Atladóttir, H.Ó., Thorsen, P., Østergaard, L., Schendel, D.E., Lemcke, S., Abdallah, M., and Parner, E.T. (2010). Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 40, 1423–1430.
- August GJ, Stewart MA, Tsai L (1981). The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *Br J Psychiatry* 138, 416-422
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25, 63-77
- Baird TD, August GJ (1985). Familial heterogeneity in infantile autism. *J Autism Dev Disord* 15, 315-321
- Bargiela S, Steward R, Mandy W (2016) The Experiences of Late-diagnosed Women with Autism Spectrum Conditions: An Investigation of the Female Autism Phenotype. *Journal of autism and developmental disorders* 46:3281-3294
- Beaulne, S. (2012). La conceptualisation de l'autisme depuis Kanner : où en sommes-nous ? *Journal on developmental Disabilities*, 18(1), 43.
- Bejarano-Martín, Á., Canal-Bedia, R., Fernández-Álvarez, C., Cilleros-Martín, M.V., Sánchez-Gómez, M.C., García-Primo, P., Rose-Sweeney, M., Boilson, A., Linertová, R., Roeyers, H., et al. (2019). Early Detection, Diagnosis and Intervention Services for Young Children with Autism Spectrum Disorder in the European Union (ASDEU): Family and Professional Perspectives. *J. Autism Dev. Disord.*

-
- Benvenuto A, Manzi B, Alessandrelli R, Galasso C, Curatolo P (2009). Recent advances in the pathogenesis of syndromic autisms. *Int J Pediatr* 2009 : 198736
 - Bermudez-Martin, P. (2020). Peripheral and intestinal microbiota alterations in Autism Spectrum Disorders: The specific role of p-Cresol (Doctoral dissertation, Université Côte d'Azur).
 - Betancur, C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 1380, 42–77.
 - Bird, L. (2014). Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl. Clin. Genet.* 93
 - Bitar, T. (2018). Etude épidémiologique, génétique et métabolomique des Troubles du Spectre Autistique au Liban (Doctoral dissertation, Tours).
 - Campisi, Lisa, Nazish Imran, Ahsan Nazeer, Norbert Skokauskas, and Muhammad Waqar Azeem. 2018. “autism spectrum disorder.” *British Medical Bulletin* 127 (1): 91–100. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy026>.
 - Canitano R (2007). Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16 :61-66.
 - Charman, T., Pickles, A., Simonoff, E., Chandler, S., Loucas, T., et Baird, G. (2011). IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med* 41, 619–627.
 - Chen, C.-H., Huang, C.-C., Cheng, M.-C., Chiu, Y.-N., Tsai, W.-C., Wu, Y.-Y., Liu, S.-K., et Gau, S.S.-F. (2014). Genetic analysis of GABRB3 as a candidate gene of autism spectrum disorders. *Mol Autism* 5, 36.
 - Cheng, N., Rho, J.M., et Masino, S.A. (2017). Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Front Mol Neurosci* 10
 - Connolly, N.; Anixt, J.; Manning, P.; Ping-ILin, D.; Marsolo, K.A.; Bowers, K. Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder-Analysis of electronic medical records and linked birth data. *Autism Res.* 2016, 9, 829–837
 - Constantino JN, Todorov A, Hilton C, Law P, Zhang Y, Molloy E, Fitzgerald R, Geschwind D (2013). Autism recurrence in half siblings: strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD. *Mol Psychiatry* 18, 137-138.
 - Cremone-Caira, A., Buirkle, J., Gilbert, R., Nayudu, N., and Faja, S. (2019). Relations between caregiver-report of sleep and executive function problems in children

with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Res. Dev. Disabil.* 94, 103464

- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP (2006) The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 355:1345-1356
- Dall'Aglio L, Muka T, Cecil CAM, Bramer WM, Verbiest M, Nano J, Hidalgo AC, Franco OH, Tiemeier H (2018). The role of epigenetic modifications in neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 94:17-30
- Demily, C., Assouline, M., Boddaert, N., Barcia, G., Besmond, C., Poisson, A., ... & Munnich, A. (2016). Apports de la génétique au diagnostic des troubles du spectre autistique. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 64(6), 395-401. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurenf.2016.07.002>
- Durand, C.M., Betancur, C., Boeckers, T.M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., Nygren, G., Rastam, M., Gillberg, I.C., Anckarsäter, H., et al. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nat Genet* 39, 25–27.
- Eissa N, Mohammed A, Adel S, Shresh K. Ojha, Astrid S, Bassem S. (2018). “Current Enlightenment About Etiology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder.” *Frontiers in Neuroscience* 12 : 304. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00304>.
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... & Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism research*, 5(3), 160-179.
- Engchuan, Worrawat, Kiret Dhindsa, Anath C. Lionel, Stephen W. Scherer, Jonathan H. Chan, and Daniele Merico. (2015). “Performance of Case-Control Rare Copy Number Variation Annotation in Classification of Autism.” *BMC Medical Genomics* 8 Suppl 1: S7. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-8-S1-S7>.
- Folstein S, Rutter M (1977). Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18, 297-321
- Fombonne E (2003). The prevalence of autism. *Jama* 289:87-89.
- Fombonne E., Chakrabarti S. (2001). No evidence for a new variant of measlesmumps-rubella-induced autism, *Pediatrics*, 108 (4), E58.

-
- Fombonne, E. (2001). Études épidémiologiques de l'autisme et des troubles apparentés. *PRISME Psychiatrie, recherche et intervention en santé mentale de l'enfant*, 34, 16-23.
 - Fombonne, E. & De Giacomo, A. (2000). La reconnaissance des signes de l'autisme par les parents., *Devenir*, 12, 49-64
 - Fombonne, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 365-382.
 - Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, 65(6), 591-598.
 - Freitag, C.M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol. Psychiatry* 12, 2–22
 - Frye, Richard E. 2015. “Metabolic and Mitochondrial Disorders Associated with Epilepsy in Children with Autism Spectrum Disorder.” *Epilepsy & Behavior: E&B* 47 (June): 147–57. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.134>.
 - Gardener, H., Spiegelman, D., et Buka, S.L. (2009). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195, 7–14.
 - Gardener, H., Spiegelman, D., et Buka, S.L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 128, 344–355.
 - Gauthier J, Spiegelman D, Piton A, Lafreniere RG, Laurent S, St-Onge J, Lapointe L, Hamdan FF, Cossette P, Mottron L, Fombonne E, Joobert R, Marineau C, Drapeau P, Rouleau GA (2009). Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 150B:421-424.
 - Ghaziuddin, Mohammad, and Mohammed Al-Owain. (2013). “Autism Spectrum Disorders and Inborn Errors of Metabolism: An Update.” *Pediatric Neurology* 49 (4): 232–36. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.013>.
 - Glessner, J.T., Wang, K., Cai, G., Korvatska, O., Kim, C.E., Wood, S., Zhang, H., Estes, A., Brune, C.W., Bradfield, J.P., et al. (2009). Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 459, 569–573.
 - Green, D., Chandler, S., Charman, T., Simonoff, E., and Baird, G. (2016). Brief Report: DSM-5 Sensory Behaviours in Children with and without an autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 3597–3606.
 - Griswold, A.J., Dueker, N.D., Van Booven, D., Rantus, J.A., Jaworski, J.M., Slifer, S.H., Schmidt, M.A., Hulme, W., Konidari, I., Whitehead, P.L., et al. (2015). Targeted

massively parallel sequencing of autism spectrum disorder-associated genes in a case control cohort reveals rare loss-of-function risk variants. *Mol Autism* 6.

- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, Kronk R, Delahunty C, Hessel D, Visoosak J, Picker J, Gane L, Tranfaglia M (2009) Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 123:378-390
- Hamza, M., Halayem, S., Mrad, R., Bourgou, S., Charfi, F., et Belhadj, A. (2016). [Epigenetics' implication in autism spectrum disorders: A review]. *Encephale*
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 32 :429-445.
- Hochmann, J. (2009). Histoire de l'autisme. Odile Jacob.
- Hollis, F., Kanellopoulos, A. K., & Bagni, C. (2017). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: clinical features and perspectives. *Current opinion in neurobiology*, 45, 178-187.
- Horvath K., Perman J. A. (2002). Autistic disorder and gastrointestinal disease, *Curr. Op. Pediatrics*, 14, 583-587.
- Howlin, P. & Asgharian, A. (1999). The diagnosis of autism and Asperger syndrome: findings from a survey of 770 families, *Dev Med Child Neurol*, 41, 834-9.
- Jacquemont, M. L., Sanlaville, D., Redon, R., Raoul, O., Cormier-Daire, V., Lyonnet, S., ... & Philippe, A. (2006). Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. *Journal of medical genetics*, 43(11), 843-849.
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C et al. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 34, 27-29
- James SJ, Shpyleva S, Melnyk S, Pavliv O, Pogribny IP (2013) Complex epigenetic regulation of engrailed-2 (EN-2) homeobox gene in the autism cerebellum. *Translational psychiatry* 3: e232
- Ji, N. Y., Capone, G. T., & Kaufmann, W. E. (2011). Autism spectrum disorder in Down syndrome: cluster analysis of Aberrant Behaviour Checklist data supports diagnosis. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(11), 1064-1077.
- Jiang, Y. H., Yuen, R. K., Jin, X., Wang, M., Chen, N., Wu, X., ... & Scherer, S. W. (2013). Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. *The American Journal of Human Genetics*, 93(2), 249-263.

-
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, 2(3), 217-250.
 - Karimi, Padideh, ElaheKamali, Seyyed Mohammad Mousavi, and MojganKarahmadi. 2017. "Environmental Factors Influencing the Risk of Autism." *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 22:27. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.200272>.
 - Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., ... &Grinker, R. R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 168(9), 904-912.
 - Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, GudjonssonSA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Wong WS, Sigurdsson G, Walters GB, Steinberg S, Helgason H, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Helgason A, Magnusson OT, Thorsteinsdottir U, Stefansson K (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 488:471-475
 - Lai, M., Lombardo, M. V, and Baron-Cohen, S. (2013). *Autism*. 6736.
 - Leboyer, M., Jamain, S., Betancur, C., Moureu-Siméoni, M. C. et Bourgeron, T. (2002). Autisme : le point sur les études génétiques. *La lettre des Neurosciences*, 23, 12–14.
 - Levy, D., Ronemus, M., Yamrom, B., Lee, Y., Leotta, A., Kendall, J., Marks, S., Lakshmi, B., Pai, D., Ye, K., et al. (2011). Rare De Novo and Transmitted Copy-Number Variation in Autistic Spectrum Disorders. *Neuron* 70, 886–897.
 - Lintas C, Sacco R, Persico AM (2016) Differential methylation at the RELN gene promoter in temporal cortex from autistic and typically developing post-puberal subjects. *Journal of neurodevelopmental disorders* 8:18
 - Lord, C., & Rutter, M. (1994). Autism and pervasive developmental disorders. Dans M. Rutter, E. Taylor, & L. Hersov (Eds.), *Child and adolescent psychiatry* (pp. 569-593). Boston, MA : Blackwell.
 - Lotter, V. (1966). Epidemiology of autistic conditions in young children. *SocPsychiatry*1, 124–135.
 - Lowenthal, R., Paula, C. S., Schwartzman, J. S., Brunoni, D., & Mercadante, M. T. (2007). Prevalence of pervasive developmental disorder in Down's syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 37, 1394-1395.
 - Lung, For-Wey, Tung-Liang Chiang, Shio-Jean Lin, Meng-Chih Lee, and Bih-Ching Shu. 2018. "Advanced Maternal Age and Maternal Education Disparity in Children

with Autism Spectrum Disorder.” *Maternal and Child Health Journal*, February. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2470-9>.

- Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, Park BY, Snyder NW, Schendel D, Volk H, Windham GC, Newschaffer C (2017). The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual review of public health* 38:81-102.
- Lyst, M.J., and Bird, A. (2015). Rett syndrome: a complex disorder with simple roots. *Nat. Rev. Genet.* 16, 261–275.
- Magnusson, P., & Saemundsen, E. (2001). Prevalence of autism in Iceland. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 153-163.
- Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P (2008). Autism and metabolic diseases. *J Child Neurol* 23:307-314
- Marouillat-Védrine, S. (2011). Etudes des variations structurales chromosomiques dans l'autisme et la déficience mentale (Doctoral dissertation, Tours).
- Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, Shago M, et al. (2008). Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 82:477-488.
- Mazurek, M.O., Vasa, R.A., Kalb, L.G., Kanne, S.M., Rosenberg, D., Keefer, A., Murray, D.S., Freedman, B., and Lowery, L.A. (2013). Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J. Abnorm. Child Psychol.* 41, 165–176.
- McBride, K.L., Varga, E.A., Pastore, M.T., Prior, T.W., Manickam, K., Atkin, J.F., et Herman, G.E. (2010). Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Res* 3, 137– 141.
- Mitchell MM, Woods R, Chi LH, Schmidt RJ, Pessah IN, Kostyniak PJ, LaSalle JM (2012) Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. *Environmental and molecular mutagenesis* 53:589-598
- Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, Zwaigenbaum L, Fernandez B, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW (2007). Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 81:1289-1297

-
- Moss, J., and Howlin, P. (2009). Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J. Intellect. Disabil. Res.* 53, 852–873.
 - Moss, J., Richards, C., Nelson, L., & Oliver, C. (2013). Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioral characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism*, 17(4), 390-404.
 - Nagarajan RP, Hogart AR, Gweye Y, Martin MR, LaSalle JM (2006) Reduced MeCP2 expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant MECP2 promoter methylation. *Epigenetics* 1:e1-11
 - Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, Bryson S, Carver LJ, Constantino JN, Dobkins K et al. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 128, e488-495
 - Pilorge, M. (2013). Caractérisation des CNV dans les troubles du spectre autistique : identification de nouveaux gènes et analyses fonctionnelles (Doctoral dissertation, UPMC).
 - Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW, and Albertson DG. (1998). High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 20: 207-211. *Nat. Genet*, 20, 207-11.
 - Pinto, D., Delaby, E., Merico, D., Barbosa, M., Merikangas, A., Klei, L., ... & Scherer, S. W. (2014). Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. *The American Journal of Human Genetics*, 94(5), 677-694..
 - Reichow, B. (2012). Overview of Meta-Analyses on Early Intensive Behavioral Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(4), 512-520.
 - Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM (1985). Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 142, 74-77
 - Robinson EB, Lichtenstein P, Anckarsater H, Happe F, Ronald A (2013) Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110:5258-5262
 - Rogers, S. J. & Dilalla, D. L. (1990). Age of symptom onset in young children with pervasive developmental disorders, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29, 6, 863-72.

-
- Ronald, A. et Hoeskstra, R. A. (2011). Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 156, 255–274.
 - Rose, Shannon, Dmitriy M. Niyazov, Daniel A. Rossignol, Michael Goldenthal, Stephen G. Kahler, and Richard E. Frye. (2018). “Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder.” *Molecular Diagnosis & Therapy* 22 (5): 571–93. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0352-x>.
 - Ross, J.L., Roeltgen, D.P., Kushner, H., Zinn, A.R., Reiss, A., Bardsley, M.Z., McCauley, E., et Tartaglia, N. (2012). Behavioral and social phenotypes in boys with 47, XYY syndrome or 47, XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics* 129, 769–778.
 - Rossignol, D.A., et Frye, R.E. (2014). Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Front Physiol* 5, 15
 - ROY, M., DILLO, W., EMRICH, H. M., OHLMEIER, M. D. Asperger's syndrome in adulthood. *DtschArztebl Int.* 2009; 106(5): 59-64.
 - Saffen, David. 2015. “The Genetic Architecture of Autism Spectrum Disorders (ASDs) and the Potential Importance of Common Regulatory Genetic Variants.” *Science China. Life Sciences* 58 (10): 968–75. <https://doi.org/10.1007/s11427-012-43>
 - Sanders, S.J., Ercan-Sencicek, A.G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M.T., Moreno-De-Luca, D., Chu, S.H., Moreau, M.P., Gupta, A.R., Thomson, S.A., et al. (2011). Multiple Recurrent De Novo CNVs, Including Duplications of the 7q11.23 Williams Syndrome Region, Are Strongly Associated with Autism. *Neuron* 70, 863–885.
 - 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.
 - Schroeder DI, Schmidt RJ, Crary-Dooley FK, Walker CK, Ozonoff S, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I, LaSalle JM (2016) Placental methylome analysis from a prospective autism study. *Molecular autism* 7:51
 - Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., Yoon, S., Krasnitz, A., Kendall, J., et al. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 316, 445–449.
 - Shishido, E., Aleksic, B., et Ozaki, N. (2014). Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 68, 85–95. <https://doi.org/10.1111/pcn.12128>.

-
- Siu, M. T., & Weksberg, R. (2017). Epigenetics of autism spectrum disorder. *Neuroepigenomics in aging and disease*, 63-90.
 - Starr, E. M., Berument, S. K., Tomlins, M., Papanikolaou, K., & Rutter, M. (2005). Brief report: autism in individuals with Down syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 665-673.
 - Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Andersson L, Gillberg IC, Jakobsson G, Bohman M (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 30, 405-416
 - Storebø, O. J., Pedersen, N., Ramstad, E., Kielsholm, M. L., Nielsen, S. S., Krogh, H. B., Moreira-Maia, C. R., Magnusson, F. L., Holmskov, M., Gerner, T., Skoog, M., Rosendal, S., Groth, C., Gillies, D., Buch Rasmussen, K., Gauci, D., Zwi, M., Kirubakaran, R., Håkonsen, S. J., ... Gluud, C. (2018). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents— Assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2>.
 - Sun W, Poschmann J, Cruz-Herrera Del Rosario R, Parikshak NN, Hajan HS, Kumar V, Ramasamy R, Belgard TG, Elanggovan B, Wong CCY, Mill J, Geschwind DH, Prabhakar S (2016) Histone Acetylome-wide Association Study of Autism Spectrum Disorder. *Cell* 167:1385-1397.e1311
 - Szatmari, P., Paterson, A.D., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Brian, J., Liu, X.-Q., Vincent, J.B., Skaug, J.L., Thompson, A.P., Senman, L., et al. (2007). Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat. Genet.* 39, 319–328.
 - Tordjman S, Somogyi E, Coulon N, Kermarrec S, Cohen D, Bronsard G, Bonnot O, Weismann-Arcache C, Botbol M, Lauth B, Ginchat V, Roubertoux P, Barbuoth M, Kovess V, Geoffray MM, Xavier J (2014) Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in psychiatry* 5:53
 - Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Cohen, D., Bronsard, G., ... & Xavier, J. (2014). Gene× Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Frontiers in psychiatry*, 5, 53.
 - Tsai L, Stewart MA, August G (1981). Implication of sex differences in the familial transmission of infantile autism. *J Autism Dev Disord* 11, 165-173.

-
- Tsang SY, Ahmad T, Mat FW, Zhao C, Xiao S, Xia K, Xue H (2016) Variation of global DNA methylation levels with age and in autistic children. *Human genomics* 10:31
 - Tuchman, R., & Rapin, I. (2002). Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*, 1(6), 352-358.
 - Vorstman JA, Staal WG, van Daalen E, van Engeland H, Hochstenbach PF, Franke L. (2006). Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Mol. Psychiatry* 11 :18–28
 - Wong CC, Meaburn EL, Ronald A, Price TS, Jeffries AR, Schalkwyk LC, Plomin R, Mill J (2014) Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular psychiatry* 19:495-503
 - Wu, S., F. Wu, Y. Ding, J. Hou, J. Bi, and Z. Zhang. 2017. Advanced Parental Age and Autism Risk in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135 (1): 29–41.
 - Zafeiriou DI, Ververi A, Vargiami E (2007). Childhood autism and associated comorbidities. *Brain Dev* 29:257- 272
 - Zecavati, Nassim, and Sarah J. Spence. (2009). Neurometabolic Disorders and Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 9 (2): 129–36.
 - Zerbo O, Qian Y, Yoshida C, Grether JK, Van de Water J, Croen LA (2015) Maternal Infection During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 45:4015-4025.
 - Zhang, W., & Fuller, G. N. (Eds.). (2004). *Genomic and Molecular Neuro-Oncology*. Jones & Bartlett Learning.
 - Ziani-Bey, M. (2016). *Autisme, c’est quoi ? Réflexi*

Références numérique :

- <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- <https://autisme.sante.gov.dz/fr/>

Annexe 1 :

FICHE DES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

N° du dossiers

1-Age des patients

2- Sexe Garçon Fille

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

Présence ou absence de déficience intellectuelle associée à l'autisme.....

4- Position de l'autiste dans la fratrie :

.....

5- Périnatalité :

- Problèmes durant la grossesse Oui Non
- Problèmes pendant l'accouchement Oui Non
- Problèmes en période néonatale Oui Non

6- Les antécédents médicaux familiaux :

- Retard de développement mental avec retard de langage Oui Non
- Trisomie 21 Oui Non
- Autisme Oui Non

7- L'âge d'apparition des symptômes :

- Avant 3ans Après 3ans

8- Pathologies associées à l'autisme :

- Trisomie 21
- Schizophrénie
- Syndrome des prader-willi
- Epilepsie
- Allergie alimentaire
- Troubles cardiaques
- Troubles gastro-intestinaux

9- Présence ou absence de déficience intellectuelle associée à l'autisme :

- Oui Non

10- Garçons et les filles présentant une déficience intellectuelle associée à l'autisme :

- Garçon Fille

11- Consanguinité :

- Oui Non

Annexe 2 :

Tableau 1 : Relation entre sexe-ratio et la déficience intellectuelle associée à l'autisme

		sexe		Total
		filles	Garçons	
di	TSA sans DI	18	36	54
	TSA avec DI	7	19	26
Total		25	55	80

Tableau 2 : Test de khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	,336 ^a	1	,562		
Correction pour la continuité ^b	,104	1	,748		
Rapport de vraisemblance	,341	1	,559		
Test exact de Fisher				,616	,378
Association linéaire par linéaire	,331	1	,565		
Nombre d'observations valides	80				

