

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE: 2015

THESE N°:09

**AUTISME ET DEFICIT
EN FOLATES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le.....

PAR

Mlle Meryem ABDELGHANI

Née le 14 Décembre 1989 à Fès

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Autisme, Déficit en folates, autoanticorps antirecepteur α des folates.

MEMBRES DE JURY

Pr. M.Z. BICHRA

Professeur de Psychiatrie

Pr. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Pr. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Pr. H.KISRA

Professeur de Psychiatrie

Pr. M. Nazih

Professeur d'hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUazzani Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUazzani Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSouda Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSouda Adil

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz

Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie *Inspecteur du SS*
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NATLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*

Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHD Mounassir*
 Pr. NAZIH Mouna*

Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie

Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

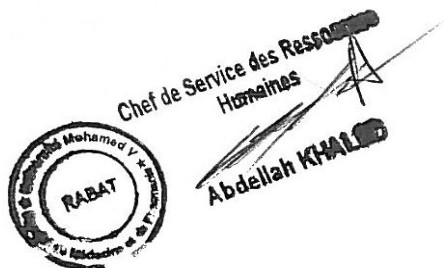
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie Cette thèse

**A ceux qui me sont les plus chers :
MES PARENTS**

Sans leurs soutiens et leurs encouragements
indéfectibles je ne serai pas là aujourd'hui.

J'espère être à la hauteur de leurs sacrifices.

Ces dédicaces ne seraient pas complètes sans une
pensée pour mes sœurs et mon frère, ma grande
famille, mes amis et pour les personnes qui m'ont
apporté leur aide et qui ont ainsi contribué de près ou
de loin à l'élaboration de cette thèse.

Remerciements



**A notre Maitre et Président de thèse
Monsieur Le Professeur BICHRA Mohamed Zakaria
Professeur de Psychiatrie**



Pour l'immense honneur que vous m'avez fait en
acceptant de présider ce jury.

Ainsi que pour le privilège d'examiner et de juger
notre ouvrage, malgré toutes les obligations qui
incombent à un maitre de votre rang

Que ce travail soit le témoignage de ma haute
considération, de ma profonde reconnaissance et de
mon sincère respect.

**A notre Maitre et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur TELLAL Saida
Professeur de Biochimie**



Je lui suis également très reconnaissante pour m'avoir confié un sujet aussi passionnant, ainsi que pour tout le temps, la confiance et la liberté qu'elle m'a accordée tout le long de l'élaboration de ce travail. Ses conseils avisés étaient nécessaires pour l'aboutissement de cette thèse. Attentive et disponible malgré ses nombreuses charges, sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris.

Puisse ce travail représenter l'expression de ma grande estime et mes sentiments les plus sincères.

**A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur EL HAMZAOUI Sakina
Professeur de Microbiologie**



Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger Ce travail.

Je suis très reconnaissante de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Veuillez croire en l'assurance de mon profond respect et ma haute considération.

**A notre Maitre et Juge de thèse
Monsieur Le Professeur KISRA Hassan
Professeur de psychiatrie**



Que je remercie chaleureusement pour l'honneur
qu'elle m'a fait de s'être intéressé à ce travail et
d'avoir accepté de le juger.

Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle
elle m'a accueillie.

Puisse ce travail être pour moi, l'occasion de lui
exprimer mon profond et ma gratitude la plus sincère.

**A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur NAZIH MONA
Professeur d'Hématologie biologique**



A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements
pour avoir accepté de siéger parmi ce jury et
d'examiner ce travail.

Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle
elle m'a accueillie.

Que ce travail soit le témoignage de ma
reconnaissance et mon profond respect.

**LISTE DES FIGURES ET
DES TABLEAUX**

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de l'acide folique.....	48
Figure 2 : Les différents dérivés foliques.....	49
Figure 3 : Absorption, métabolisme, stockage et excrétion des folates	54
Figure 4 : Schéma d'absorption des folates au niveau intestinal	57
Figure 5 : Structure de l'homocystéine	60
Figure 6 : Métabolisme de l'homocystéine	60
Figure 7 : Conversion de l'homocystéine en méthionne.....	62
Figure 8 : Dihydrobioptérine.....	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Tableau de correspondances des nosographies	17
Tableau II : L'apport journalier recommandé en folates.....	51
Tableau III : Principaux folates ayant une activité biologique.....	56



LISTE DES ABBREVIATIONS

A decorative horizontal line with a red and silver ornate flourish on the left side, mirroring the design of the top line.

LISTE DES ABREVIATIONS

5HT	5-Hydroxytryptamine
5-MTHF	5-méthyltétrahydrofolate
5-CH₃-THF	5-méthyltétrahydrofolate
γ gh	γ-glutamyl hydrolase
ABA	Applied Behavior Analysis
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADDM	Autism and Developmental Disabilities Monitoring
AF	Acide folique
AFTN	Anomalies de fermeture du tube neural
APA	Association Américaine de Psychiatrie
ARN	Acide ribonucléique
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFD	Déficit cérébral en folates
CFTMEA	Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent
CIM-10	Classification internationale des maladies
DHF	Dihydrofolate
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV
DTMP	Désoxythymidine monophosphate
FBP	Folate Binding Protein
FPGS	FolylPolyGlutamate Synthétase
FR	Folate Recepteur
FRA	Récepteur alpha des folates
g	Gramme
GCPIV	glutamate carboxypeptidase IV
IFC	Intestinal folate carrier
KDa	Kilo dalton
Kg	Kilogramme
LCR	Liquide céphalorachidien
MBBI	Membrane de la Bordure en Brosse Intestinale
mg	Milligramme
MG	MonoGlutamate
MGH	Massachusetts General Hospital
MTHF	Méthylène tétrahydrofolate
OMS	Organisation mondiale de la santé

PABA	Para-amino-benzoïque
PABG	Paraaminobenzoylpolyglutamates
PECS	Picture Exchange Communication System
PG	PolyGlutamate
Ph	Potentiel d'hydrogène
PLP	Pyridoxal 5'-phosphate
PteGlu	Ptéroyl mono glutamique
QI	Quotient intellectuel
RFC	Reduced Folate Carrier
SHMT	Sérine hydroxyméthyltransférase
TED	Troubles envahissants du développement
THF	Tétrahydrofolate
TSA	Troubles du spectre autistique



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
 PARTIE I :	
AUTISME	
HISTORIQUE	4
II-DEFINITION	8
III-EPIDEMIOLOGIE	9
1-Prévalence	9
2-Evolution	11
3-Facteurs de risque	11
3-1-Facteurs de risque familiaux	11
3-1-1-Les antécédents familiaux	11
3-1-2-La dépression maternelle	12
3-1-3-Age des parents	12
3-2-Pathologie de la grossesse et périnatale	12
3-2-1-Les complications intra utérine	12
3-2-2-Les infections périnatales	13
3-3-Autres facteurs environnementaux	13
IV. CLASSIFICATION	14
1-Présentation des classifications	14
2-DSM IV-R	14
3-CIM 10.....	15
4-CFTMAE-R-2012	15
5-Tableau de correspondance des nosographies.....	17
V. ETIOLOGIE	17

1-Le domaine génétique	17
2-Le domaine biochimique.....	18
3-Le domaine neurophysiologique	18
4-Le domaine des sciences cognitives.....	18
5-Le domaine psychologique et psychanalytique.....	18
VI. APPROCHE NEUROBIOLOGIQUE DE L’AUTISME.....	19
1-Neurotransmetteurs	19
1-1- La sérotonine et ses métabolites.....	19
1-2- Les neuro-hormones du stress	19
1.3 . Les endorphines cérébrales	20
1.4 . La mélatonine	20
2-Les vitamines	21
3-Les métaux lourds	24
4-Les régimes alimentaires	25
4-1-Régime sans caséine ni gluten.....	25
4-2-Les régimes cétogéniques	26
VII-CLINIQUE DE L’AUTISME	26
1-Diagnostic positif	26
1-1- Syndrome autistique.....	26
1-1-1-Les troubles des interactions sociales	26
1-1-2-Les troubles de la communication	27
1-1-3-Le besoin d’immuabilité	28
1-1-4-Les bizarreries comportementales ou « oddness ».....	29
1-2-Les signes associés non spécifiques	30

1-2-1-Les troubles de la modulation sensorielle de la psychomotricité	30
1-2-2-Retard mental	31
1-2-3-Epilepsie	31
1-2-4-Trouble anxieux	32
1-2-5-Hyperactivité	33
1-3-Les signes précoces	33
1-3-1-Modalités d'apparition des troubles	33
1-3-2-Description des signes précoces.....	34
1-3-3-Les signes d'alerte absolue	35
2-Diagnostics différentiels de l'autisme	36
2.1 Les troubles envahissants du développement	37
2.1.1 Syndrome d'ASPERGER	37
2.1.2 L'autisme « atypique ».....	38
2.1.3 La psychose précoce déficitaire	38
2.1.4 Les dysharmonies psychotiques.....	38
2.1.5 Les troubles désintégratifs de l'enfance	39
2.1.6 La schizophrénie	39
2-2-Autres diagnostics différentiels.....	40
2-2-1-Le retard mental	40
2-2-2-Les dysphasies graves	40
2-2-3-La surdité.....	41
2-2-4-Les carences relationnelles précoces et majeures, les dépressions de l'hospitalisme des bébés.....	41
3-Les pathologies avec troubles autistiques associés	41

3-1-Le syndrome de l’X fragile	41
3-2-Le syndrome de RETT	42
3-3-La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE.....	43
3-4-Autres	43
3-4-1-Les maladies génétiques.....	43
3-4-2-Le syndrome de West.....	44
VIII-PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT	44
PARTIE II :	
Acide folique, déficit en folates, relation autisme et déficit en folates	
A-ACIDE FOLIQUE	47
I-Définition, structure, propriétés physicochimiques	47
II-Sources alimentaires et apports recommandés	49
III-Biodisponibilité et métabolisme : absorption intestinal, distribution, transport,	
stockage et excrétion	51
1-Absorption intestinale.....	51
2-Folates sanguins	52
3-Transport et distribution tissulaire	52
4-Excrétion	53
IV-Fonctions des folates	55
1-Fonctions biologiques	55
2-Fonctions physiologiques	57
3-Autres fonctions	58
B-DEFICIT EN FOLATES	58
1-Anémie mégaloblastique	58

2-Anomalie de fermeture du tube neural	59
3-Maladies cardiovasculaires	61
4-Cancer colorectaux.....	62
5-Pouvoir antioxydant	63
C-RELATION AUTISME ET DEFICIT EN FOLATES	64
CONCLUSIONS.....	67
RESUME	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



INTRODUCTION



L'autisme interroge, fascine, déroute, peut parfois susciter la crainte, l'inquiétude ou encore bien d'autres émotions, mais il laisse rarement indifférent. Jacques HOCHMANN, dans son ouvrage retraçant l'histoire de l'autisme, relie ces émotions déclenchées par l'autisme au contexte sociétal contemporain: « dans une société où la transparence, la communication, et le changement sont hautement valorisés, dans une modernité liquide constituée par l'interdépendance des êtres vivants et la multiplicité des connexions qu'ils établissent entre eux, l'enfant autiste(...) questionne et fait scandale ».

Depuis la description initiale de Léo KANNER en 1943, l'intérêt pour l'autisme infantile n'a fait que s'accroître tant sur le plan de la recherche de facteurs ou de mécanismes étiologiques que sur la plan de la prise en charge et de l'accompagnement de ces enfants. Cet attrait grandissant s'est d'ailleurs étendu de la sphère professionnelle à la sphère publique : des associations de parents d'enfants autistes ont vu le jour, jouant un rôle de plus en plus actif vis-à-vis des professionnels et des pouvoirs politiques. L'autisme infantile a d'ailleurs été déclaré « grande cause nationale » en 2012, grâce au regroupement d'associations de parents « ensemble pour l'autisme ». Il est devenu un enjeu majeur de santé publique.

Il s'agit d'un sujet central en psychiatrie de l'enfant : la description clinique du syndrome autistique a participé à la fondation de cette discipline et demeure très actuel, objet de nombreuses recherches et de publications scientifiques ces dernières années. Mais il est avant tout un sujet de conflits et de controverses entre parents et professionnels, entre professionnels de différents milieux : éducateurs, enseignants, médecins (psychiatres, neurologues), psychanalystes et chercheurs.

Des études épidémiologiques ont montré des relations entre le statut vitaminique en folates et l'apparition de pathologies telles que les anomalies de fermeture du tube neural (Spina bifida), les maladies cardiovasculaires de type infarctus du myocarde, les cancers colorectaux et la maladie d'Alzheimer.

L'autisme est un trouble global du développement mental qui altère de façon sévère tous les registres du fonctionnement de l'individu (intellectuel, socio-relationnel, affectif,...), des études ont montré une relation entre l'état des folates et l'autisme.

L'objectif de ce travail est de dégager les nombreux éléments pouvant soutenir l'hypothèse du rôle des Folates dans l'autisme.

La première partie de ce travail est consacrée aux troubles du spectre autistique.

La deuxième partie est consacrée aux Folates, Déficit en folates et enfin le lien entre ce déficit et l'autisme.

I. HISTORIQUE

Cela fait cent ans environ que le terme “autisme” existe, forgé par le psychiatre Eugen Bleuler en 1911. C’est alors la définition donnée à un des états de la pathologie schizophrénique qu’il avait identifiée chez l’adulte. Cette appellation est reprise par Léo Kanner, psychiatre autrichien émigré aux Etats-Unis en 1924 pour nommer un tableau clinique décrit en 1943 à partir de l’observation d’une cohorte de onze enfants. Ce moment peut être considéré comme inaugural dans l’histoire de l’autisme [1].

Au même moment, un pédiatre autrichien, Hans Asperger, publie sa thèse sur Les psychopathes autistiques pendant l’enfance. Ses descriptions cliniques sont proches de celles de Léo Kanner (qu’il ne connaissait pas en raison de la guerre). Sa thèse évoque des enfants ayant un développement normal, voire supérieur, de l’intelligence, mais un langage particulier. Ses travaux ne sont redécouverts qu’en 1981, après sa mort. Les éléments nosographiques sont très semblables à ceux de Kanner, leur originalité réside en leur approche psychopédagogique, ainsi qu’en la richesse de la clinique des modalités d’apprentissage et des talents paradoxaux de ces enfants [2].

Jusqu’à la fin du XIXème siècle, les maladies mentales de l’enfant sont considérées comme des déficiences du développement intellectuel. On considère que les enfants désignés aujourd’hui comme autistes appartenaient à l’origine de la psychiatrie au groupe « des enfants idiots ». L’idiotisme est alors considéré par le médecin aliéniste Philippe PINEL (1745- 1826) comme « l’abolition totale des fonctions de l’entendement », retrouvé dans les contextes d’arrêt congénital ou acquis du développement intellectuel, les états stuporeux des malades mentaux, les torpeurs consécutives à des maltraitements ou le repli face à des situations extrêmes. Par extension, certains enfants singuliers, d’intelligence limitée mais conservant des « îlots de compétences » spécifiques, sont inclus parmi « les idiots savants ».

La psychiatrie française de cette époque est avant tout une pratique éducative, « le traitement moral », réalisée dans une institution publique, conçue spécifiquement comme un outil de traitement : l’asile des aliénés. Les enfants idiots sont alors considérés comme des incurables. Privé de raison dès la naissance, ils ne peuvent être sensibles au traitement moral. S’ils sont

parfois recueillis à l'asile, c'est par pure charité. Ils restent le plus souvent dans leurs familles ou vagabondent sous les traits classiques de « l'idiot de village ». Jean Etienne ESQUIROL (1772-1840), collègue de Philippe PINEL, justifie cette exclusion partielle en opposant l'idiotie, conçue comme un minéral homogène et non modifiable, aux autres formes d'aliénation, conçues comme un végétal qui prolifère mais aussi peut disparaître et donc laisser un espoir de guérison. Il soutient la thèse selon laquelle il n'y a pas de folie spécifique de l'enfance, seulement de rares formes très précoces de folie de l'adulte [3].

En 1800, le cas de Victor, "l'enfant sauvage de l'Aveyron", porté au cinéma par François Truffaut, soulève des polémiques quant à l'origine de symptômes dont l'allure clinique évoque l'autisme. Jean Itard, jeune médecin ayant la responsabilité de Victor, avance alors l'hypothèse de ce qu'il a appelé une « privation du commerce avec autrui » responsable des difficultés constatées et dont il pense corriger les effets, par une « entreprise de civilisation », grâce à un travail éducatif et pédagogique.

- Force lui est de constater le relatif échec de cette tentative tenue pour vaine par ses contemporains, Victor étant considéré par les médecins aliéniste Philippe Pinel et Jean-Étienne Esquirol en particulier comme un enfant déficient de naissance et inaccessible à l'éducation.
- La réflexion au sujet de ces enfants "inadaptés" et leur prise en charge sont régies pendant tout le XIXe siècle par des considérations éducatives avec, par exemple, les travaux d'Edouard Séguin, initiateur de différentes méthodes pédagogiques et de jeux éducatifs.
- Secondairement, suite aux travaux d'Alfred Binet sur le quotient intellectuel, avec l'apparition de la psychopédagogie, l'intérêt pour des enfants considérés comme "inéducatibles" va s'étioler, et ils vont être maintenus dans les "asiles".
- Ce retour historique présente l'intérêt de mettre en évidence l'existence très précoce de positions théoriques contradictoires préfigurant en quelque sorte les débats actuels, sur la nature et la prise en charge des syndromes autistiques, et les controverses entre approches éducatives, pédagogiques ou thérapeutiques, notions de trouble inné ou acquis, de maladie ou handicap, d'organogenèse ou psychogenèse... Et malgré des

recommandations officielles de bonnes pratiques, maintenant claires et catégoriques, il faut reconnaître que ce débat n'est pas tout à fait clos [1].

Origine historique de la clinique de l'autisme

La clinique de l'autisme résulte de l'observation par Léo Kanner des troubles de 11 enfants qu'il avait suivis dans sa pratique quotidienne. Il en a décrit les symptômes d'une façon constituant, à ce jour encore, la base des éléments qui en assoient le diagnostic. Il a lui-même été traversé par l'incertitude sur l'origine de ces troubles. Il pensait avoir observé chez les parents de ces enfants des caractéristiques personnelles qu'il a, au début de ses observations, incluses dans le tableau d'ensemble de cette pathologie.

Bien qu'il s'en soit, vers la fin de ses travaux, distancié et d'une certaine façon excusé, et qu'il ait remis cette idée sérieusement en doute en évoquant une hypothèse génétique, il est possible de dire, d'une certaine façon, que, malgré l'intérêt et la pertinence de ses observations cliniques.

Le psychologue Bruno Bettelheim développe une forme de thérapie institutionnelle après 1945 (en insistant sur la formation des professionnels) à l'école orthogénique dont il est le directeur et où il reçoit en internat des enfants atteints d'autisme. Mais sa méthode, perçue comme mettant directement en cause les parents dans la survenue de l'autisme de leur enfant, ainsi que son œuvre et ses idées font l'objet de lourdes critiques.

La période de 1950 à 1980 est marquée par l'essor de la psychanalyse, avec les travaux destinés à élucider les mécanismes psychologiques à l'œuvre dans les symptômes caractérisant cette affection et à en constituer une élaboration théorique. Citons ici, parmi bien d'autres, les travaux de Margaret Malher, Mélanie Klein, Donald Meltzer, Frances Tustin, et plus tard Geneviève Haag, Maud Mannoni, Françoise Dolto, Serge Lebovici, René Diatkine, Michel Soulé et Roger Misès [1, 4, 5].

Avec des concepts théoriques parfois différents, sources possibles de grandes polémiques, surtout en France, sont ainsi qualifiées les notions d'autisme, de psychoses infantiles précoces, de dysharmonies évolutives que la classification française des troubles mentaux de

l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) va ordonnancer dans un cadre nosographique bien précis [4,5].

C'est ainsi que se développent en France les structures ambulatoires de soins, les hôpitaux de jour et les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP). Et, pendant cette longue période, il semble que ce soit les psychiatres et leurs équipes qui soient pour majorité les maîtres d'œuvre de la prise en charge des enfants atteints d'autisme, le plus souvent dans le cadre théorique de la psychothérapie institutionnelle et de la sectorisation.

Mais à partir de 1980, et sous l'influence des mouvements amorcés par les associations de familles, cette orientation est critiquée, d'abord aux Etats-Unis (en 1960), puis en Europe. Cette critique prend appui sur les nouvelles recherches concernant les particularités observées dans le domaine de la perception et des fonctions cognitives et développementales des personnes autistes. Aux Etats-Unis, en Caroline du Nord, Eric Schoppler met en place dès 1966 son programme pédagogique *Treatment and education of autistic and related communication handicapped children* [6].

Le rassemblement, en 1963, d'un certain nombre de parents, puis leur fédération en associations (Sésame-Autisme, puis Autisme Vies...) vont jouer un rôle déterminant dans les renversement de perspectives théoriques (de la psychanalyse à l'approche neurodéveloppementale, de la maladie au handicap, de la psychogenèse à l'organogenèse), dans les évolutions législatives, l'ouverture de structures d'accueil plus adaptées aux difficultés rencontrées par les familles et les enfants, ainsi que dans l'élaboration de mesures éducatives et pédagogiques, tout ceci en lien avec les recherches en neurosciences et génétique les plus récentes.

En 1994, dans le même courant de pensée, l'autisme apparaît dans le *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* (DSM)-IV, qui est la classification américaine [7], comme la forme principale et la mieux caractérisée des «troubles envahissants du développement». Il intègre de la même façon la classification internationale des maladies (CIM-10) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [8], qui a remplacé officiellement la CFTMEA dans notre pays, et la catégorie des «troubles multiples et complexes du développement» du DSM-V sorti en 2013 [9].

Avec l'ajout de catégories associées, mais hétérogènes, telles que formes "atypiques" ou "non spécifiques", une augmentation importante de la prévalence de l'autisme est observée, sans savoir s'il existe d'autres causes à cet accroissement. De ce fait, sont maintenant évoqués des syndromes autistiques ou des troubles du spectre autistique (TSA).

Il s'agit d'une révolution théorique et pratique, et si ce bouleversement a initialement été vécu dans un climat de partenariat avec les professionnels, de part et d'autre, des prises de positions exclusives et relativement extrêmes aboutissant à de fortes tensions ont été constatées. Cependant, un certain nombre des acteurs concernés par le quotidien et l'accompagnement difficile de ces enfants déroutants se refusent à prendre part aux querelles [10].

II.DEFINITION

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des difficultés dans les relations sociales et la communication ainsi que des patrons de comportement rigides. Les individus touchés présentent également des anomalies dans leurs processus de perception et d'attention et leur développement moteur. D'abord défini de façon étroite comme un trouble impliquant un manque de contact affectif avec les autres, un souci de préservation de la routine, une fascination envers les objets et des déficiences dans la communication langagière, l'autisme est maintenant reconnu comme un syndrome complexe dont la sévérité et les manifestations varient énormément. Cette reconnaissance récente a mené à une redéfinition de l'autisme, qui réfère maintenant à un spectre de troubles [11].

La cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) de l'Association américaine de psychiatrie introduit le diagnostic de « troubles du spectre de l'autisme » (TSA), en remplacement de celui de « troubles envahissants du développement » (TED) [12,13].

Depuis mai 2013, le Trouble du spectre autistique (TSA) regroupe les conditions qui étaient connues sous les noms d'autisme, syndrome d'Asperger, TED non spécifié et Trouble désintégratif de l'enfance. La 5e édition du manuel diagnostique et statistique des troubles

mentaux (DSM-5) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) redéfinit en effet ce que l'on nommait auparavant les Troubles envahissants du développement.

Caractéristiques du TSA

- ✓ Déficit persistant de la communication sociale et des interactions sociales.
- ✓ Caractère restreint et répétitif des comportements, intérêts et activités.
- ✓ Présents tôt dans la vie.
- ✓ Causant des difficultés significatives au quotidien [14].

Selon la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM 10), l'autisme est un trouble envahissant du développement qui affecte les fonctions cérébrales. Il n'est plus considéré comme une affection psychologique ni comme une maladie psychiatrique.

L'autisme est un trouble sévère et précoce du développement de l'enfant apparaissant avant l'âge de 3 ans. Il est caractérisé par un isolement, une perturbation des interactions sociales, des troubles du langage, de la communication non verbale et des activités stéréotypées avec restriction des intérêts [15].

La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) situe l'autisme dans la catégorie générale des psychoses de l'enfant, à laquelle sont également rattachées les psychoses précoces déficitaires (déficience mentale sévère avec traits autistiques existant d'emblée) et les dysharmonies psychotiques (signes fonctionnels et comportementaux divers indiquant une « menace de rupture avec le réel » sans empêcher une relation duelle) [16].

III.EPIDEMIOLOGIE

1. prévalence

La première étude sur la prévalence de l'autisme est réalisée en 1966 par LOTTER, au Royaume-Uni, et estime la prévalence de l'autisme à 4,5 pour 10 000 [17].

Depuis plus de 10 ans, le programme de suivi épidémiologique (Autism and Developmental Disabilities Monitoring, ADDM) des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies

(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) des États-Unis suit la progression épidémiologique du trouble du spectre de l'autisme avec des indicateurs analysés à partir de tous les dossiers de santé et les dossiers scolaires des enfants âgés de 8 ans provenant de 14 communautés américaines (ce qui représente plus de 8 % de la population d'enfants américains âgés de 8 ans) (CDC, 2012). Le groupe de chercheurs, qui analyse ces données annuelles depuis 2002, note que le taux de prévalence a augmenté de 78 % entre 2002 et 2008. En mars 2012, le taux de prévalence s'établissait à 1 enfant sur 88 (CDC, 2012). En mai 2013, les mêmes chercheurs rapportent que le taux s'élève maintenant à 1 enfant sur 50 **[18]**. Les faits saillants de ces observations sont les suivants :

- cinq fois plus de garçons reçoivent un diagnostic de TSA;
- un plus grand nombre d'enfants sont identifiés en bas âge (avant l'âge de 3 ans), mais la majorité d'entre eux ne reçoivent leur diagnostic qu'à l'âge de 4 ans;
- en général, les enfants ayant des symptômes plus marqués sont diagnostiqués plus tôt que les enfants qui ont des traits plus subtils;
- la majorité des enfants ayant reçu un diagnostic de TSA ne présentent aucune déficience intellectuelle (62 %) **[19]**.

Dans l'étude épidémiologique la plus récente menée en France dans deux départements, le taux de prévalence global dans la huitième année de vie entre 1995 et 2002 était de 31,9 pour 10 000 enfants en Haute-Garonne et de 34,9 pour 10 000 en Isère, avec une tendance à l'augmentation sur l'ensemble de la période significative en Haute-Garonne. Environ la moitié des enfants présentait une déficience intellectuelle associée **[20]**.

Les études épidémiologiques européennes, américaines et japonaises révèlent une augmentation de la prévalence des syndromes autistiques. On manque d'études épidémiologiques au Maroc, mais les données les plus récentes recueillies dans d'autres pays indiquent une prévalence entre 0.6% et 1%, dont un tiers environ de formes typiques d'autisme. Si l'on extrapole ces données au Maroc, on peut donc estimer qu'il y aurait au Maroc de 338 000 à 563 000 personnes atteintes de syndrome autistique au sens le plus large

du terme (troubles envahissants du développement), dont 108 000 à 180 000 enfants, 6400 à 10 680 nouveau-nés par an développeront ce handicap [15].

2.Evolution

La communication et le langage peuvent s'améliorer tout au long de la vie des personnes atteintes d'autisme infantile, en particulier la communication non verbale qui s'améliore fréquemment lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte (chez environ une personne sur deux). En ce qui concerne le langage, si l'enfant avec autisme infantile n'a pas développé un langage fonctionnel à l'âge de cinq ans, la probabilité de l'acquérir devient de plus en plus faible avec l'âge. Environ 10 % des adultes avec autisme infantile n'ont pas développé de langage.

Les troubles des interactions sociales sont le symptôme des troubles autistiques qui persiste le plus fréquemment au cours de la vie. Environ 50 % des personnes souffrant d'autisme infantile présentent des troubles sévères des interactions sociales à l'âge adulte. L'expression des émotions s'améliore davantage chez les personnes avec autisme infantile sans retard mental que chez celles avec retard mental.

Lors du passage de l'adolescence à l'âge adulte, une réduction des comportements stéréotypés est observée chez environ une personne atteinte d'autisme sur deux. Chez 20 à 35 % des personnes, l'adolescence s'accompagne d'une aggravation des troubles. Environ une personne sur cinq touchée par cette forme de TED garde des troubles sévères du comportement à l'âge adulte [21].

3. Les facteurs de risque

3.1 Facteurs de risque familiaux

3.1.1 Les antécédents familiaux

L'analyse révèle qu'environ 52,4% du risque d'autisme est attribuable à des variations héréditaires à la fois communes et rares, les mutations spontanées ne représentant que 2,6% du risque [22].

3.1.2 La dépression maternelle

Certains auteurs s'interrogent sur la fréquence plus élevée des épisodes dépressifs maternels chez les mères d'enfants autistes (qui serait 3 à 4 fois plus importante que chez les témoins) [23].

Cette dépression maternelle pourrait être secondaire à la pathologie autistique mais pourrait aussi « peut-être contribuer à ancrer voir à pérenniser » le retrait autistique. La dysharmonie relationnelle précoce liée à l'état dépressif de la mère contribuerait à organiser durablement un évitement relationnel. Ce serait alors un facteur de risque d'autisme et non une cause, cette anomalie interactionnelle mère-bébé ne serait ni nécessaire ni suffisante au développement d'une pathologie autistique [24].

3.1.3 Age des parents

Des parents plus âgés sont plus susceptibles d'avoir un enfant qui développe un trouble du spectre autistique (TSA) que les jeunes parents, c'est la première confirmation de cette étude, menée par des chercheurs de l'Université Drexel (Philadelphie) et de l'Institut Karolinska (Suède), qui a porté sur un vaste échantillon de 417.303 enfants, avec et sans déficience intellectuelle [25].

3.2 Pathologies de la grossesse et périnatales

3.2.1 Les complications intra-utérines

La présence de taux important de neuro peptides dans le sang du cordon ombilical semble significativement liée à un diagnostic d'autisme ou de retard mental dans l'enfance. Ces substances essentiellement sécrétées dans le cadre de complications intra-utérines confortent l'hypothèse périnatale.

Des études ont exploré les potentiels liens entre autisme et complications pré et périnatales, tels les hémorragies du premier et du deuxième trimestre, les toxémies, la prématurité et le faible poids de naissance. Les résultats en sont discutables : lorsqu'une association était

retrouvée, elle était peu importante et l'interprétation biologique reste difficile, le mécanisme physiopathologique étant différent dans chacun de ces événements [26, 27].

3.2.2 Les infections périnatales

L'hypothèse des infections périnatales reste d'actualité, bien que la vaccination contre la rubéole a fortement diminué la fréquence de ce type d'infection et des syndromes autistiques secondaires.

Des études explorent l'association entre exposition prénatale ou périnatale de virus connus pour leurs atteintes encéphaliques : rougeole, rubéole, oreillons et varicelle. La proportion de cas d'autisme attribuable à leur exposition, c'est-à-dire la fraction étiologique, reste très faible.

Le cytomégalovirus et *Haemophilus influenzae* ont également été incriminés mais lorsque l'autisme est associé à une infection périnatale de ces virus, d'autres handicaps sévères sont associés, indiquant une atteinte lésionnelle cérébrale étendue [28, 29].

3.3 Autres facteurs environnementaux

L'hypothèse vaccinale avec notamment l'implication du virus de la rubéole ou de l'excipient, a été suspectée dans la genèse des troubles autistiques. Cette hypothèse a été invalidée par de nombreuses recherches.

Une autre hypothèse concernant le rôle des peptides opioïdes exogènes dans l'apparition et l'évolution des troubles autistiques a également été évoquée. Elle se base sur l'observation d'un excès de ces peptides dans les urines des enfants autistes, dû à une absorption intestinale majorée avec une accumulation consécutive de ces peptides dans le système nerveux central. Cependant, plusieurs travaux invalident cette hyperprotéinurie opioïde et le traitement par antagonistes opioïdes de type naltrexone a montré une efficacité limitée sur les signes cliniques d'autisme [30].

IV. CLASSIFICATION

1. Présentation des classifications

Dans la littérature internationale, les TED sont référencés dans 3 classifications :

- ✓ la Classification Internationale des Maladies, CIM (OMS 1993)
- ✓ le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder DSM, American Psychiatric Association (APA 2000)
- ✓ et la Classification Française des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent, CFTMEA.

Ces classifications proposent des descriptions cliniques et des directives pour une classification standardisée [31].

2. DSM IV-R

Dans cette classification, les troubles envahissants du développement sont constitués par :

- ✓ Le trouble autistique
- ✓ Le syndrome de RETT
- ✓ Les troubles désintégratifs de l'enfance
- ✓ Le syndrome d'Asperger
- ✓ Les troubles envahissants du développement non spécifié (TEDnoS)

Les critères diagnostiques du trouble autistique recouvrent trois domaines :

- ✓ Une altération qualitative des interactions sociales
- ✓ Une altération qualitative de la communication
- ✓ Un caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

La 5e édition de la classification de l'American Psychiatric Association (APA), le DSM-V, a été publiée en mai 2013. La psychiatrie de l'enfant est de nouveau concernée par plusieurs de ces modifications.

Il est envisagé de faire disparaître le chapitre « Troubles diagnostiqués habituellement au cours de l'enfance ou de l'adolescence » seul chapitre spécifique à l'enfant : la tendance à déspecifier la psychopathologie de l'enfant tend donc à s'accroître de regrouper les sous catégories actuelles des troubles envahissants du développement: le syndrome d'ASPERGER, le trouble désintégratif de l'enfance et le trouble envahissant du développement non spécifié avec l'autisme sous le terme nouveau: « trouble du spectre autistique » (autism spectrum disorder) déjà très utilisé dans les publications. Quant au syndrome de RETT, il est proposé de le sortir complètement de la classification psychiatrique [32].

3. CIM 10

Les TSA regroupent des situations cliniques diverses, entraînant des situations de handicap hétérogènes. Cette diversité clinique peut être précisée sous forme catégorielle (troubles envahissants du développement) et sous forme dimensionnelle (troubles du spectre de l'autisme).

Les différentes catégories identifiées dans la CIM-10 sont :

- L'autisme infantile
- L'autisme atypique
- Le Syndrome de Rett
- Les troubles désintégratifs de l'enfance
- L'hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés
- Le Syndrome d'Asperger
- Les autres troubles envahissants du développement (TED) [33].

4. CFTMEA-R-2012

La CFTMEA (Classification française des troubles mentaux de l'adulte et de l'adolescent), au-delà du simple recueil des aspects symptomatiques ou comportementaux, fait appel à une

approche clinique et psychopathologique. Elle veille à maintenir une perspective dynamique, structurelle et évolutive qui rend compte des particularités de la pathologie mentale dans l'enfance et l'adolescence.

La CFTMEA, comme toutes les classifications, a connu plusieurs révisions. Les modifications apportées visaient à mieux prendre en compte certains aspects de la clinique jusque-là moins bien étudiés.

Des modifications ont été jugées nécessaires compte tenu de l'évolution du contexte concernant l'autisme et les troubles qui lui sont apparentés. Les modifications apportées concernent le titre général du chapitre 1 désormais dénommé « Autisme et troubles envahissants du développement », mais aussi le libellé des sous-catégories. Ceci contribue au rapprochement avec la classification de l'OMS.

Les sous catégories sont :

- ✓ Autisme infantile précoce type KANNER
- ✓ Autres formes de l'autisme
- ✓ Autisme ou TED avec retard mental précoce (anciennement psychose précoce déficitaire)
- ✓ Syndrome d'ASPERGER
- ✓ Dysharmonies multiples et complexes du développement (MCDD) et dysharmonies psychotiques
- ✓ Troubles désintégratifs de l'enfance
- ✓ Autres TED [34].

5. Tableau de correspondance des nosographies [35]

CFTMEA-R-2012	CIM-10	DSM IV-R
Autisme infantile précoce	Autisme infantile	Trouble autistique
Autres formes de l'autisme	Autisme atypique	TED non spécifié
Autisme ou TED avec retard mental précoce		
Syndrome d'Asperger	Syndrome d'Asperger	Syndrome d'Asperger
Dysharmonie multiple et complexe du développement Dysharmonie psychotique	Autres TED	
	Syndrome de RETT	Syndrome de RETT
Trouble désintégratif de l'enfance	Autre trouble désintégratif de l'enfance	Trouble désintégratif de l'enfance
Autres TED	Autres TED	TED non spécifié

V. LES ETIOLOGIES

A l'heure actuelle, aucune cause étiologique responsable du syndrome autistique n'a été vérifiée. Les différentes recherches étiologiques sont menées dans différents domaines [36] :

1. Le domaine génétique

Il s'agit de mettre en évidence l'existence de facteurs génétiques afin de déterminer une éventuelle cause de l'autisme.

Nous partons dans l'idée qu'il existe un gène éventuel responsable de l'autisme. Les études les plus intéressantes ont été effectuées sur des populations de jumeaux dont l'un au moins est atteint d'autisme. Mais seules les anomalies génétiques peuvent être transmises

héréditairement, ce qui n'est pas le cas pour une organisation pathologique aussi complexe que l'autisme [37].

2. Le domaine biochimique

Nous partons dans l'idée que l'autisme serait le résultat d'un dysfonctionnement des neurotransmetteurs. Ces substances synthétisées par les neurones et qui servent à transmettre la stimulation et l'information entre les neurones au niveau des synapses, seraient donc perturbées. Malgré diverses études (sur la sérotonine, les catécholamines, les hormones de stress et les endorphines), il reste difficile de dégager actuellement un modèle biochimique propre à l'autisme [38].

3. Le domaine neurophysiologique

Ces études se concentrent sur l'activité électrique cérébrale. Ces recherches ont permis de constater des troubles du filtrage des influx sensoriels, une surcharge sensorielle et une destruction des mécanismes perceptifs [39].

4. Le domaine des sciences cognitives

Nous partons dans l'idée qu'un déficit cognitif pourrait constituer la cause primaire de l'autisme [40]. L'isolement d'un enfant autiste serait dû à « une absence de théorie de l'esprit » c'est-à-dire d'une incapacité de reconnaître l'existence d'états mentaux, de pensées et d'intentionnalité chez autrui [41].

5. Le domaine psychologique et psychanalytique

Nous partons dans l'idée que l'autisme s'expliquerait par « une "dysharmonie" dans les précoces entre la mère et l'enfant. Le syndrome autistique serait une modalité particulière d'organisation psychique en réponse à ce dysfonctionnement » [42].

Les différentes approches ne décrivent pas de cause unique de l'autisme mais mettent en évidence certains de ses mécanismes. Elles sont axées sur la compréhension de la vie mentale des sujets atteints et contribuent à une meilleure adéquation des attitudes thérapeutiques.

Peu d'études se concentrent sur une conjonction de facteurs, c'est-à-dire que l'origine de l'autisme serait multifactorielle [43].

VI. APPROCHE NEUROBIOLOGIQUE DE L'AUTISME

1. Neurotransmetteurs

Suite aux recherches concernant les neurotransmetteurs impliqués dans certaines pathologies psychiatriques adultes, les recherches biochimiques dans le domaine de l'autisme et des troubles apparentés s'y sont intéressées.

1.1 La sérotonine et ses métabolites

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine est particulièrement étudiée du fait de son rôle dans la régulation des émotions, de l'humeur et de l'anxiété, et dans le développement du système nerveux.

Plusieurs études ont confirmé une hyper-sérotoninémie chez 30 % à 50 % des enfants autistes. Elle serait liée à une augmentation de la sérotonine plaquettaire. Cependant, la sérotonine ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique, les dosages sanguins ne reflètent pas son métabolisme intracérébral.

D'autres études ont suggéré une corrélation entre la sévérité de l'autisme et le taux de sérotonine plaquettaire ou une corrélation entre la sévérité de l'autisme et le taux plasmatique de tryptophane libre (acide aminé précurseur de la sérotonine) [44].

1.2 Les neuro-hormones du stress

Les enfants autistes présentent très souvent des angoisses massives.

Il existe deux voies de réponse au stress :

- La voie du système nerveux sympathique (adrénaline et noradrénaline) gérant une réponse immédiate

- L'axe hypothalamo-hypophysaire (ACTH, bêta-endorphines plasmatiques et cortisol) gérant les mécanismes d'anticipation et de régulation.

Les résultats des recherches sont assez contradictoires. Nous retiendrons :

- L'élévation de la noradrénaline plasmatique
- L'élévation des bêta-endorphines
- La normalité des dosages urinaires comme preuve d'un fonctionnement de base normal.

Pour TORDJMAN, ces résultats peuvent suggérer une réponse au stress anormalement élevé, un seuil de stress anormalement bas et une hyperactivité fonctionnelle des axes de réponse au stress chez les patients autistes [45].

1.3 Les endorphines cérébrales

Les résultats des différentes recherches concernant le dosage des peptides opioïdes plasmatiques et dans le LCR sont peu concluants, mettant à mal l'hypothèse selon laquelle la symptomatologie autistique serait liée à un dysfonctionnement du système opiacé endogène.

Cette hypothèse a surtout été étayée par l'amélioration de certains symptômes, telle qu'une réduction de conduites d'auto mutilation, après la prise de naltrexone, antagoniste des opiacés [46].

Des études menées en double aveugle remettent en question cette piste thérapeutique [47].

1.4 La mélatonine

Des études récentes ont montré une diminution de la mélatonine chez les patients atteints de trouble du spectre autistique [48].

Une amélioration des troubles du sommeil est également observée suite à la prescription de mélatonine chez ces mêmes patients [49].

L'altération du gène ASMT codant pour une enzyme impliquée dans la synthèse de la mélatonine serait responsable d'une diminution de son taux plasmatique [50].

La multiplication des recherches dans le domaine de l'autisme n'a pas permis de retenir un modèle étiologique comme seule cause de l'autisme. L'existence de facteurs biologiques, dans un certain nombre de cas, semble avérée ; mais l'étiologie de l'autisme ne saurait être réductible à des modèles biologiques ne tenant pas compte de l'environnement, comme le soulignent entre autres les recherches génétiques.

Cependant si les hypothèses quant à l'origine de ce trouble restent nombreuses et fragiles, ces recherches, aussi bien cliniques que biologiques, aspirent à une meilleure compréhension de la pathologie autistique. L'hétérogénéité clinique et la diversité des résultats biologiques peuvent indiquer l'existence dans l'autisme de sous types aussi bien cliniques que biologiques, recouvrant probablement une hétérogénéité étiologique.

L'approche des troubles autistiques, du fait de leur complexité, se doit d'être pluridisciplinaire. Un travail entre biologistes et cliniciens, une confrontation des différentes approches neurobiologiques, cognitivistes et psychanalytiques doivent permettre un enrichissement réciproque. Ceci ne peut se faire que dans le respect de la place de chacun et en dépassant les clivages habituels.

Cette articulation entre les différents champs théoriques vise à une meilleure compréhension de l'autisme et surtout à une amélioration continue des thérapeutiques proposées [30].

2. Les Vitamines

La vitamine C est une substance extrêmement sûre et bénéfique à de nombreux égards, tant pour le cerveau que pour le corps. Son apport potentiel dans la prévention et le traitement de l'autisme demeure encore très peu étudié.

Elle est présente à de très fortes concentrations dans le cerveau, mais son rôle exact est encore difficile à cerner. Une recherche sur Medline proposait récemment 400 articles sur la vitamine C et le cerveau, mais le mystère demeure [51].

La vitamine B6 et le magnésium : 18 études successivement menées entre 1965 et 1996 ont démontré l'efficacité de la vitamine B6 (associée au magnésium) pour près de la moitié des enfants et adultes autistes observés [52].

Il semble que l'enzyme qui transforme la vitamine B6 en sa forme active, la pyridoxal 5'-phosphate (PLP), ne soit pas assez efficace chez enfants souffrant d'autisme. De ce fait, ces enfants ne produisent pas assez de PLP à partir de la vitamine B6 de leur alimentation. Cela peut entraîner dépression, sautes d'humeur, insomnie, et manque de motivation, des symptômes que l'on constate souvent chez les enfants autistes [53,54].

D'autre part, une étude suggère que les enfants autistes ont des niveaux de magnésium significativement plus faible que les enfants en bonne santé [55]. Selon le docteur Marianne Mousain-Bosc, auteur du livre *La solution magnésium*, « *cette déficience est associée à une diminution de la fonction et de l'intégrité des cellules nerveuses ce qui entraîne des troubles de la transmission du message nerveux. La déficience en magnésium est donc responsable de difficultés d'apprentissage, de troubles du comportement ou encore de troubles du langage* », troubles que l'on retrouve chez l'enfant autiste [56].

La constatation de ces déficiences et de leurs conséquences a mené les chercheurs à émettre l'hypothèse de l'efficacité d'une supplémentation en magnésium et vitamine B6 dans le cadre de l'autisme.

C'est le professeur Bernard Rimland qui, au début des années 60, a le premier évoqué l'intérêt d'une supplémentation associant magnésium et vitamine B6.

Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en magnésium et vitamine B6 avait des effets positifs sur le comportement des enfants autistes [57-60].

En 1985, une étude réalisée sur 60 enfants autistes a mis en évidence une amélioration du comportement des enfants grâce à une supplémentation associant vitamine B6 et magnésium[59].

En 2006, une étude française confirme que les traitements à base de vitamine B6/magnésium améliorent significativement la communication et le comportement et aident à normaliser les paramètres biologiques des enfants souffrant d'autisme et d'autres troubles du développement (TED). Cette étude a été menée sur 33 enfants âgés de 1 à 10 ans atteints d'autisme ou de troubles envahissants du développement. Ils ont reçu des doses journalières de 6 mg de

magnésium par kilo et de 0,6 mg de vitamine B6 par kilo. Ce traitement a duré en moyenne huit mois.

Chez les enfants sous traitement pendant au moins deux mois, il y a eu une diminution des symptômes sur le plan de la relation, de la communication, du comportement et des compétences exécutives. Parmi les 33 enfants atteints d'un TED, 23 ont présenté des améliorations sur le plan des interactions sociales, 24 une amélioration de la communication, 18 une diminution des comportements stéréotypés, et 17 une amélioration des capacités exécutives. 20 des 33 enfants ont progressé dans au moins trois des quatre catégories de symptômes considérées [60].

Mais ces résultats sont contestés tant par l'Association américaine de psychiatrie que par l'Association américaine de pédiatrie qui continuent d'affirmer que ce traitement n'est pas justifié dans l'autisme.

vitamine B9 (acide folique): Une étude norvégienne montre qu'un apport en acide folique, 4 semaines avant la conception puis pendant les 8 premières semaines de grossesse, permettrait de diminuer le risque d'autisme de 40 %.

L'acide folique est un élément essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, impliqué notamment dans la synthèse de l'ADN et le renouvellement cellulaire. Une carence chez la femme enceinte est connue pour augmenter le risque de malformation du système nerveux chez le fœtus. Pour diminuer ce risque, la direction générale de la santé recommande depuis l'an 2000 aux futures mamans de prendre 400 microgrammes par jour d'acide folique 4 semaines avant la date de la conception et pendant les deux premiers mois de la grossesse.

Les chercheurs norvégiens ont étudié, dans une population de 85.000 enfants suivis depuis leur naissance, les liens entre cette supplémentation et l'incidence de syndromes autistiques. Leurs résultats montrent que la prise d'acide folique divise par deux le nombre d'enfants autistes. La proportion d'autisme était de 0,21 % dans le groupe des mères n'ayant pas pris d'acide folique, et seulement de 0,10 % dans le groupe des femmes ayant eu recours à une supplémentation dès la 4e semaine avant la conception. «On sait depuis longtemps que cette vitamine est indispensable au bon développement du cerveau du fœtus et, de fait, on

soupçonnait qu'une carence pourrait être liée avec l'autisme. Cette étude norvégienne par sa qualité scientifique va faire date et nous permettra d'avoir des arguments pour la mise en œuvre de politiques de santé publique», conclut Richard Delorme, pédopsychiatre spécialiste de l'autisme à l'hôpital Robert-Debré à Paris. Le praticien regrette que pour l'instant les recommandations concernant la prise d'acide folique soient si mal suivies.

En effet la dernière enquête périnatale de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale montre qu'en 2010 seulement 25 % des futures mamans avaient pris des comprimés d'acide folique durant la période cible. «Le véritable problème, souligne Jacky Nizard, gynécologue-obstétricien à la Pitié-Salpêtrière à Paris, c'est la nécessité de prendre l'acide folique déjà avant la conception. Or la plupart des femmes viennent consulter quand elle découvre qu'elles sont enceintes.»

Pour le gynécologue, il est essentiel que les femmes soient mieux informées, ce que souligne aussi le Dr Delorme: «Il faut maintenant que tous les professionnels de santé soient sensibilisés à l'importance de cette supplémentation, des médecins généralistes aux sages femmes. Il faut que les femmes qui ont des projets de grossesse aient accès à l'information.»

Les deux médecins s'accordent sur le fait que l'apport d'acide folique a avant tout un intérêt à l'échelle de la population. «Une maman qui a pris de l'acide folique pourra mettre au monde un enfant autiste, mais si on peut avec des mesures simples faire diminuer la fréquence de ces troubles cognitifs dans la population, on ne doit pas s'en priver», conclut Richard Delorme.

L'objectif est désormais de mener des campagnes d'information pour les jeunes femmes, afin de leur faire connaître l'importance de cette supplémentation, pas après la conception puisqu'il est alors trop tard, mais en amont, par exemple lors des consultations pour contraception [61].

3. Les métaux lourds

Les cheveux servent pour la détection des métaux toxiques tels que le plomb, l'aluminium, le mercure, et le cadmium. Le plomb peut se trouver dans la boue auprès des routes et dans la peinture des maisons les plus anciennes. Les enfants qui mangent des petits éclats de cette peinture peuvent atteindre des niveaux toxiques de plomb. Le cadmium est utilisé dans les

piles, les pneus à structure d'acier, et les plastiques. On le retrouve également dans la fumée de cigarette. Le mercure est utilisé dans les piles, les amalgames dentaires, les pompes à vide, les valves, et dans les joints d'étanchéité. Les quantités élevées de mercure dans les plombages dentaires des personnes décédées et incinérées peuvent causer la contamination du voisinage immédiat. L'arsenic se trouve à un niveau élevé dans les fruits de mer et peut se trouver aussi dans les animaux nourris à base d'aliments contenant de l'arsenic. L'arsenic est aussi présent dans les agents de conservation du bois, les fongicides industriels, les herbicides, les anti-corrosifs, et dans les alliages au plomb et au cuivre. Les enfants autistes peuvent réagir très positivement au traitement d'élimination (chélation) des métaux toxiques. Les enfants autistes ont, dans l'ensemble, des valeurs basses en éléments essentiels tels que le calcium, potassium, zinc et magnésium [62].

4. Les régimes alimentaires

4.1 Régime sans caséine ni gluten

Depuis longtemps, on sait que l'exclusion du blé et des laits animaux réduit l'autisme. La consommation de ces aliments est aggravante.

Le régime sans gluten et sans caséine occasionne, selon le Professeur Reichelt, une amélioration pour toutes les catégories de comportement chez 81 % des enfants en seulement 3 mois. Une reprise de ces aliments entraîne généralement une rechute.

Par dégradation incomplète, le gluten peut fournir de nombreux peptides qui passent dans la circulation sanguine, du fait de la trop grande perméabilité de l'intestin. Par la suite, le gluten produit de la gliadinomorphine, substance très toxique qui interagit au niveau de la communication entre les neurotransmetteurs et les neurorécepteurs. Par la suite, ces peptides atteignent les récepteurs du cerveau sous forme d'opioïdes.

Ces « peptides opiacés » vont se comporter dans l'organisme comme certains morphiniques et favoriser le développement de tout un éventail de désordres comportementaux, allant de l'hyperactivité à l'autisme, en passant par les troubles de la personnalité; l'indifférence, le repli sur soi et l'absence de langage qui en sont les conséquences majeures [63].

4.2 Les régimes cétogéniques (épilepsie associée à l'autisme)

Les régimes élevés en lipides et à calories limitées (cétogénique) sont utilisés dans le traitement de l'épilepsie chez les enfants réfractaires aux traitements médicamenteux. Des études réalisées dans ce sens ont montré une diminution des symptômes chez les enfants autistes [64].

La plupart des études montre que pour une efficacité optimale, la diète doit être suivie pendant 2 ans et diminuée progressivement sur une période de 69 mois [65].

VII. CLINIQUE DE L'AUTISME INFANTILE

1. Diagnostic positif

1.1 Le syndrome autistique

1.1.1 Les troubles des interactions sociales

❖ Caractéristiques générales

L'isolement, décrit par L. KANNER sous le terme de « aloneness », est le signe majeur de ce syndrome. Chez l'enfant autiste, ce qui interpelle souvent en premier lieu est son indifférence à ce qui l'entoure, à son environnement, aux sollicitations d'autrui, avec un retrait sur soi-même et l'évitement actif des interactions.

L'échange relationnel est pauvre, l'enfant semble même l'éviter, le partage de ses activités ou intérêts est peu présent. Il paraît par ailleurs ne pas comprendre ce que son entourage peut attendre de lui. Chez certains, il peut y avoir une absence d'initiatives avec une position passive ; chez d'autres, les contacts peuvent être nombreux mais très brefs ne permettant pas l'échange.

Ces modalités de perturbations du contact peuvent se succéder chez un même enfant et traduisent les difficultés à établir des relations interpersonnelles [30].

❖ Particularités dans le regard, l'expression, l'imitation et les échanges

En ce qui concerne le regard, le contact visuel est inhabituel du fait de sa rareté, l'enfant paraissant éviter la réciprocité de l'échange. Le partenaire de l'interaction a souvent l'impression que le regard le « traverse », passant au-dessus de lui.

Les mimiques faciales et la gestuelle sont pauvres ou mal adaptées au contexte, avec des anomalies dans les traductions émotionnelles (rires immotivés, désarroi incompréhensible par l'entourage). Des expressions de plaisir sont présentes, davantage dans les jeux corporels liés à des stimulations sensorielles, que dans les échanges sociaux. On note également la possibilité d'un décalage entre les manifestations émotionnelles et la survenue de l'évènement, rendant difficile l'interprétation de la réaction de l'enfant.

Dans le registre auditif, l'absence de réactions aux appels peut d'abord faire penser à une surdité, qui sera éliminée par des examens complémentaires. Il semble exister une réactivité accrue ou sélective à des bruits discrets, ordinaires ou lointains amenant à des réactions paradoxales.

Les enfants autistes ont des difficultés d'imitation, en particulier en différé ou pour imiter des actions symboliques ou complexes. Ils ont cependant tous une capacité à imiter spontanément et à reconnaître qu'ils sont imités.

Les échanges sociaux sont peu recherchés, plus rares en groupe qu'en situation duelle, plus aisés avec les adultes qu'avec les pairs, plus compliqués dans les situations nouvelles et requérant la spontanéité. Les initiatives d'entrer en relation sont maladroites et peu durables [30].

1.1.2 Les troubles de la communication

❖ Le langage verbal

Le langage peut être absent ou se développer avec retard et de façon atypique. En effet, lorsqu'il existe, il peut présenter des particularités telles que la modulation anormale,

monotone et mécanique, de la voix au niveau du débit ou du rythme et une syntaxe immature mais parfois correcte. On retrouve une difficulté à manier les pronoms personnels avec une inversion pronominale fréquente, utilisation du «tu» à la place du «je». On note la présence d'écholalies immédiates ou différées, des mots détournés de leur sens habituel (idiosyncrasies) ou plus rarement des néologismes.

Les mots concrets sont les premiers, voir les seuls, reconnus par l'enfant, alors que les conversations abstraites, les mots dont la signification varie selon le contexte et l'humour sont plus difficiles d'accès.

La pragmatique du langage est également perturbée. Quel que soit le niveau de langage, le sujet semble incapable d'entrer dans un échange avec une prise de parole à tour de rôle, des réponses aux questions et une prise en compte des intérêts de l'interlocuteur [30].

❖ Le langage non verbal

Les modes de communication non verbale sont aussi altérés, il y a peu d'expressions faciales et corporelles pouvant aider à l'expression, tel que désigner du doigt, dire au revoir, avoir des mouvements de peur, de colère ou de joie. La compréhension d'autrui par le langage non verbal est également limitée.

Cette altération de la communication non verbale est le reflet d'un trouble de la réciprocité sociale à la fois sur le plan intentionnel et émotionnel [30].

1.1.3 Le besoin d'immuabilité

Le besoin d'immuabilité des enfants autistes, retrouvé sous le terme de « sameness » dans l'article princeps de L. KANNER, est le besoin incoercible d'établir et de maintenir des repères stables et durables.

On observe fréquemment une forte résistance aux changements qui, même mineurs peuvent déclencher une profonde détresse et des réactions de colère auto ou hétéro-agressives. On retrouve également ce besoin d'immuabilité dans les intérêts restreints et stéréotypés de ces

enfants ou dans leurs vérifications diverses de la stabilité de l'environnement, pouvant parfois prendre l'aspect de véritables conduites ritualisées.

La sélectivité des intérêts s'accompagne souvent de capacités inhabituelles, surtout chez les enfants sans retard mental, avec des facilités d'apprentissage et de mémorisation de données abstraites.

Des manifestations d'angoisse surviennent face à toutes tentatives de modification du cadre, de cet espace immuable, ou lorsque l'échange et le contact corporel sont forcés, comme si l'autre était vécu comme une intrusion dans l'espace de l'enfant. Cette angoisse peut se manifester par une recrudescence des stéréotypies, par un état d'agitation, par de violentes crises de colère parfois associées à des automutilations. La fin des crises et l'apaisement se marque le plus souvent par un retour aux stéréotypies, à des balancements corporels ou au recours à un objet autistique [30].

1.1.4 Les bizarreries comportementales ou « oddness »

De ce besoin d'immuabilité, découle des comportements souvent répétitifs et ritualisés avec un aspect de bizarreries.

Les stéréotypies motrices, gestes rythmiques répétés au cours de la journée, sont fréquentes avec un balancement du corps, des battements de mains, des tournoiements ou des jeux de doigts devant les yeux. Elles peuvent être source d'excitation ou permettre une diminution de l'angoisse. L'enfant autiste interpelle par l'étrangeté de ces gestes mais aussi parfois par l'étrangeté de sa démarche : ses déambulations, sa marche sur la pointe des pieds.

La relation avec les objets est également particulière. Ils sont souvent utilisés de façon détournée, comme faire tourner longuement de petites roues de voiture au lieu de les faire rouler sur le sol, ou un attachement à des objets inhabituels (cailloux, bâton...) ou encore un classement inlassable d'objets.

Il n'existe pas ou peu de jeux spontanés et il s'agit davantage d'alignement d'objets ou d'utilisation de jouets sans jeu véritable. Le défaut d'accès à la dimension symbolique, ne permet pas les jeux de faire semblant. Les objets peuvent également être appréhendés de

façon particulière comme le flairage ou le signe du cube « brûlant » (l'enfant porte sa main et la retire comme si l'objet était chaud). Il peut aussi exister une attirance ou une aversion pour certains tissus, surfaces ou textures alimentaires [30].

1.2 Les signes associés non spécifiques

Rarement tous présents en même temps, les signes associés non spécifiques de l'autisme témoignent d'une hétérogénéité clinique forte.

1.2.1 Les troubles de la modulation sensorielle de la psychomotricité

Au niveau sensoriel, la clinique est très hétérogène. Toutes les modalités sensorielles peuvent être affectées sous la forme d'une hypo ou d'une hyperréactivité aux stimuli sensoriels.

L'enfant autiste se montre plus ou moins sensible à certaines caractéristiques du monde environnant ce qui peut se traduire par un usage particulier des objets, des réactions parfois paradoxales et des conduites d'auto stimulation. L'indifférence au monde sonore (l'enfant se montre insensible aux bruits extérieurs, ne répond pas à son nom) contraste avec des réactions sélectives aux sons (fascination pour la musique, sursaut au froissement de papier). Ces troubles perceptifs sont retrouvés dans le domaine visuel (fascination pour certaines lumières) et dans le domaine gustatif (manies alimentaires étranges).

L'attention de l'enfant en devient difficile à fixer ou à détourner. De plus les réactions aux stimuli sensoriels peuvent varier dans le temps, parfois quotidiennement.

L'activité motrice spontanée peut-être réduite (peu d'initiatives motrices, inertie) ou augmenter (mouvements incessants). Le schéma corporel est extrêmement perturbé. La posture et le tonus sont anormaux, l'enfant peut marcher sur la pointe des pieds, en hypertonie, de manière saccadée et il peut exister des moments d'hypotonie majeure. Les attitudes anticipatoires sont rares [30].

1.2.2 Le retard mental

Très souvent l'autisme est associé à un retard mental. Il existe dans 70 % des cas avec des degrés variables : 30 % des sujets ont un retard léger ou modéré et 40 % un retard profond et sévère.

Le quotient intellectuel (QI) non verbal est typiquement meilleur que le QI verbal. Les capacités de raisonnement et de traitement de l'information sont abaissées, mais la mémorisation et les performances visuo-spatiales peuvent être supérieures à celles de la population générale, notamment dans des domaines de prédilection.

A l'opposé, certains autistes sont dits de « haut niveau ». Les performances cognitives sont alors normales, voire supérieures dans certains domaines. Les activités en lien avec ces domaines de compétences sont néanmoins stéréotypées et répétitives. Le tableau clinique est alors dominé par des troubles des interactions sociales et de la communication.

A travers l'histoire de l'autisme, nous avons vu que la question de l'intelligence chez les autistes était posée. KANNER, entre autres, pensait que les autistes étaient intelligents. Puis avec le développement des tests psychométriques, les autistes ont été de nouveau considérés comme déficients mentaux. De nouveau la tendance s'inverse actuellement, certains chercheurs tentent de mettre en évidence l'intelligence des enfants autistes. En effet, la plupart des tests d'intelligence requièrent une bonne compréhension verbale voir un langage oral. Il apparaît donc légitime de douter de la valeur de ces évaluations chez ces enfants, dont la moitié n'acquiert pas le langage et donc tous souffrent de troubles de la pragmatique du langage [66].

1.2.3 L'épilepsie

Décrite depuis longtemps, l'association entre autisme et épilepsie est maintenant clairement établie.

Chez les sujets autistes, la prévalence de l'épilepsie est évaluée entre 5 et 40 %, selon le sous-type de troubles envahissants du développement concerné. Ces taux sont nettement supérieurs à ceux observés dans la population générale qui sont proches de 0,5 à 1 %. L'épilepsie peut

survenir à des âges différents mais comporte deux pics d'apparition : l'un dans la petite enfance (avant l'âge de cinq ans), l'autre au cours de l'adolescence (après l'âge de 10 ans).

L'épilepsie est plus fréquente en cas de déficience intellectuelle associée, également plus fréquente chez les filles. Divers types de crise et de syndromes épileptiques ont été décrits en association avec l'autisme. Leur relation est complexe et de signification physiopathologique incertaine [67].

1.2.4 Les troubles anxieux

Les troubles anxieux sont fréquents, essentiellement des troubles obsessionnels compulsifs et des phobies. On se place, ici, dans la perspective descriptive psychiatrique, qui se veut « a-théorique » selon l'expression consacrée par le DSM IV.

Pour l'adulte, les classifications peuvent proposer des critères descriptifs sortant le « symptôme » du cadre névrotique habituel, pour l'enfant la référence au développement reste incontournable.

Chez l'enfant autiste, on parle, en effet, de phobies dites « archaïques ». On décrit sous ce terme des états de panique intense déclenchée par des objets ou des situations très ordinaires de la vie quotidienne. La massivité de l'angoisse, la sidération habituelle de l'ensemble des capacités d'élaboration mentale, l'absence de contre investissement efficace (évitement, objet contrat phobique), la fréquence de la décharge motrice (grande crise d'agitation, d'automutilation ou de colère) comme seule issue possible à l'angoisse caractérise ces phobies de type archaïque.

Les conduites obsessionnelles, sans idée obsédante, ni lutte anxieuse, sont à mettre en lien avec le besoin d'immuabilité des enfants autistes. La signification de ces rituels semble être avant tout de maintenir un environnement identique invariable, et d'assurer cette immuabilité, se défendant d'une rupture avec la réalité. Ces rituels sont massifs et envahissants, on parle alors de stéréotypies [30].

1.2.5 L'hyperactivité

L'hyperactivité est considérée par certains auteurs comme une entité nosologique pouvant être associée aux troubles du spectre autistique, avec la présence de trouble attentionnel, d'une impulsivité et d'une hyperactivité. Les critères diagnostiques du trouble : « déficit de l'attention et hyperactivité », selon le DSM IV-TR seraient retrouvés chez un tiers des enfants présentant un trouble du spectre autistique (principalement trouble envahissant non spécifié) [68].

1.3 Les signes précoces

Les signes précoces d'autisme infantile sont des signes cliniques observables au cours des deux premières années de vie, avant que le syndrome ne soit constitué. Ils peuvent être soit directement observés, soit de manière rétrospective, retrouvés en interrogeant les parents ou en visionnant des films familiaux. Ces signes ne sont pas prédictifs d'autisme, il paraît nécessaire de bien faire la distinction entre repérage précoce et prédiction.

KANNER soulignait la précocité de l'apparition de certains signes et il insistait notamment sur les troubles de la tonicité et le défaut de conduites d'anticipation, retrouvés dans l'anamnèse des troubles avec les parents.

1.3.1 Modalités d'apparition des troubles

Selon une étude de Maestro et al portant sur 26 films familiaux, on peut décrire trois modalités d'apparition des signes précoces.

- ✓ Soit un début progressif à partir du deuxième trimestre avec une indifférence et un non développement des relations émotionnelles, suivis d'une majoration du retrait après 24 mois.
- ✓ Soit des signes régressifs apparaissant en général vers 18 mois après une période initiale de développement normal.
- ✓ Soit une fluctuation de la symptomatologie avec alternance d'interactions satisfaisantes et des moments de retrait relationnel [69].

1.3.2 Description des signes précoces

➤ Entre 0 et 6 mois :

- Impression de quelque chose "anormal" ou "différent"
- Bébé sage, ne pleurent jamais, ne réclament pas, Bébé qui se fait oublier
- Indifférence au monde sonore et impression de surdité.
- Anomalie du regard, strabisme.
- Anomalie de la motricité et du tonus : hypotonie, défaut d'attitude anticipatrice, d'ajustement postural.
- Absence ou rareté du sourire (3ème mois) avec maintien d'un visage sérieux presque figé.
- Des troubles du sommeil : insomnie calme, bébé inerte, les yeux grands ouverts attendant dans son lit.
- Troubles de l'alimentation : absence de succion, anorexie **[70]**.

➤ Entre 6 et 12 mois :

- Les manifestations précédentes se confirment et envahissent la qualité de l'interaction mère - bébé.
- Absence de dialogue tonique avec absence de bras tendu (quand on prend l'enfant).
- Absence de mimique (à la cérémonie du réveil).
- L'enfant est hypotonique ou au contraire hypertonique (raide – bout de bois) semblant refuser tous contact ;
- Les activités stéréotypées apparaissent s'accroissent quand l'adulte vient auprès de l'enfant.
- L'évitement du regard devient manifeste actif et intense.

- Absence de mimiques, de babillage et vocalise. L'air sérieux de cet enfant = style mécanique

- souvent : absence de réaction face à l'étranger (8ème mois)

- Et apparente indifférence aux séparations et aux retrouvailles [71].

➤ De 12 à 24-30 mois :

- Le tableau clinique se constitue peu à peu, marqué par l'absence du langage mais surtout par l'absence des précurseurs du langage : absence de pointage proto déclaratif alors que le pointage proto impératif peut exister.

- Les troubles de sommeil, les troubles alimentaires peuvent persister.

- Les stéréotypies, le maniérisme gestuel, l'intérêt exclusif pour des objets bizarres (Ficelle, morceau d'objet) s'accroissent [72].

➤ Du côté des parents et surtout de la mère:

- Il existe une plainte fréquente

- "L'enfant n'est pas normal"

- "Il n'est pas comme les autres" (si elle a des aînés)

- Les parents ont le sentiment confus de ne pas être reconnus par cet enfant.

- Si cette plainte peut parfois traduire une excessive anxiété parentale, elle doit éveiller la vigilance du clinicien et le conduire à chercher activement les signes précoces [73].

1.3.3 Les signes d'alerte absolue

Il existe des signes cliniques d'alerte absolue devant faire évoquer la présence d'un TED chez un enfant de moins de 3 ans, et conduire à des investigations complémentaires le plus rapidement possible.

Ces signes d'alerte absolue sont représentés par :

- ✓ L'absence de babillage, de pointage ou autres gestes sociaux à 12 mois
- ✓ L'absence de mots à 18 mois
- ✓ L'absence d'associations de mots à 24 mois
- ✓ Toute perte de langage ou de compétences sociales quel que soit l'âge [74].

2. Diagnostics différentiels de l'autisme

Le diagnostic est suspecté devant :

- ✓ Inquiétude des parents évoquant une difficulté du développement de leur enfant.
- ✓ Dès la première année : absence ou rareté du sourire social, du contact par le regard, de l'orientation à l'appel du prénom.
- ✓ Au fur et à mesure du développement de l'enfant, des perturbations de langage ou de la socialisation des comportements répétitifs ou stéréotypés.
- ✓ L'âge : Existence d'une régression dans le développement du langage ou des relations sociales.
- ✓ Il n'existe pas actuellement un diagnostic biologique de l'autisme ni des autres TED [74].

Comme il varie énormément par la sévérité et les symptômes, l'autisme peut ne pas être reconnu. Il n'y a pas de test unique qui puisse être appliqué pour établir un diagnostic. Le continuum autistique sera le mieux diagnostiqué par une équipe de professionnels pluridisciplinaire en utilisant des instruments validés. Toutefois, une détection et reconnaissance précoce sont de la plus grande importance car l'intervention précoce peut entraîner une grande différence de qualité de vie. Le niveau de fonctionnement intellectuel des personnes atteintes d'autisme est difficile à évaluer à cause de la déficience au niveau social et du langage qui interfère avec les tests. La majorité fonctionne en fait à un niveau de difficultés faibles ou modérées d'apprentissage. Une minorité impressionnante connue sous le nom de "savants" montre des compétences extraordinaires dans des domaines tels que les maths, la musique, le dessin et la mémoire, bien au delà des compétences ordinaires. Le terme Syndrome d'Asperger est parfois utilisé pour décrire les personnes ayant un comportement autistique mais avec un bon développement du langage [75,76].

Le diagnostic différentiel de l'autisme infantile se fait principalement par rapport aux autres troubles envahissants du développement. Nous pouvons différencier au sein de ceux-ci, malgré des paradigmes théoriques différents : le syndrome d'ASPERGER, l'autisme atypique, la psychose précoce déficitaire, la dysharmonie psychotique et les troubles désintégratifs de l'enfance. Le syndrome de RETT ; cependant, pathologie clairement limitée et identifiée à présent, sera décrit parmi les pathologies avec des troubles autistiques associés [30].

2.1 Les troubles envahissants du développement

2.1.1 Le syndrome d'ASPERGER

Ce syndrome peut être considéré comme une forme particulière d'autisme, proche de la notion d'autisme de haut niveau de fonctionnement ou comme une entité propre. Il se distingue de l'autisme infantile par :

- ✓ Une apparition plus tardive des troubles
- ✓ Un meilleur développement du langage (troubles du langage essentiellement sémantiques et prosodie particulière), sans retard significatif dans son apparition et un meilleur développement intellectuel
- ✓ Un retrait moindre rendant ces enfants solitaires mais non isolés. ASPERGER note un manque d'empathie et une indifférence vis-à-vis de certaines conventions sociales
- ✓ Des modes de pensée particuliers avec des modalités de raisonnement pseudo-logiques, rigides, souvent fermés aux idées d'autrui. L'expression de la vie émotionnelle est émoussée ou inappropriée
- ✓ Le développement d'intérêts particuliers dans des domaines précis, dans lesquels ces enfants peuvent faire preuve de capacités mnésiques étonnantes.

Il est parfois bien difficile de le distinguer de l'autisme de « haut niveau », mais schématiquement on peut proposer quelques critères de différenciation : début plus tardif, une absence de retard de langage, troubles de la communication moins sévères, intérêt restreint plus évident et un pronostic plus favorable. On retrouve plus une différence d'intensité des symptômes plutôt que des profils symptomatiques distincts.

La validité de cette description clinique reste controversée et il n'existe pas de consensus clair sur les critères et les limites de ce syndrome [77].

2.1.2 L'autisme « atypique »

L'autisme atypique, ou plus largement le groupe des troubles envahissants du développement non spécifiés, est caractérisé par un âge de survenue après trois ans ou par une absence de certains signes dans l'un des trois domaines que sont les interactions sociales, la communication et les comportements restreints et répétitifs. Il est souvent observé chez des enfants présentant un retard mental profond.

2.1.3 La psychose précoce déficitaire

Cette entité clinique est issue d'une vision psychodynamique de la pédopsychiatrie que l'on retrouve dans la Classification Francophone des Troubles Mentaux de l'Enfant et de l'Adolescent de R. MISES. Elle est marquée par « un retard mental sévère, d'emblée présent » avec des déficits instrumentaux souvent complexes, notamment des praxies et du langage, et « l'existence d'un noyau psychotique » responsable de manifestations d'angoisse associées à des régressions et à des comportements auto agressifs [78].

2.1.4 Les dysharmonies psychotiques

Cette pathologie est définie par une évolution dysharmonique dans les différents secteurs de développement de l'enfant : psychomotricité, langage, cognition, apprentissage et par des traits et mécanismes du domaine de la psychose. L'apparition des troubles se fait vers 3-4 ans, la symptomatologie est variable d'un enfant à l'autre et au cours de l'évolution.

La distinction d'avec l'autisme se fait à partir de mécanismes psychopathologiques :

- ✓ La rupture avec la réalité est moins importante, on parle plus « d'une menace de rupture (...) une absence ou mauvaise organisation du sentiment de soi et des rapports avec la réalité »
- ✓ L'importance des mécanismes de clivage
- ✓ Une prédilection pour les relations duelles avec impossibilité d'accès aux conflits

- ✓ Une activité imaginaire et fantasmatique très importante voire envahissante, caractérisée par la crudité et l'incohérence des expressions fantasmatiques, accompagnées le plus souvent par une forte charge émotionnelle.
- ✓ Des angoisses de type plutôt persécutrices, dépressives et de séparation. Toutefois, les capacités d'adaptation sont souvent conservées et bonnes, protégeant l'enfant d'une désorganisation franche, mais au prix de mécanismes de défenses contraignants tels des mécanismes obsessionnels, altérant les échanges avec autrui.

Le concept de dysharmonie a été créé en France essentiellement par deux auteurs qui sont B. GIBELLO et R. MISES, mais il existe des similitudes cliniques avec le syndrome anglo-saxon de « Multiple Complex Developmental Disorder » (MCCD), entité nosographique purement descriptive. L'idée de ces deux syndromes est de dire qu'il y a des enfants qui ont un âge de début plus tardif des troubles, que ceux-ci touchent le domaine émotionnel, social et cognitif, engendrant des difficultés envahissantes du développement, mais qui ne sont pas du registre de l'autisme [79-81].

2.1.5 Les troubles désintégratifs de l'enfance

Ils se différencient de l'autisme par l'existence d'une phase normale de développement jusqu'à l'âge d'au moins 24 mois et par une régression massive et rapide des acquisitions cognitives et psychomotrices en même temps que les manifestations symptomatiques d'autisme apparaissent.

Le retard mental et l'intensité de la symptomatologie sont souvent décrits comme plus importants que dans l'autisme infantile. L'évolution est souvent défavorable. L'exploration neuropédiatrique écarte les éventuelles étiologies neurodégénératives [82].

2.1.6 La schizophrénie

Si l'autisme peut d'un point de vu comportemental appartenir à la catégorie des psychoses, il ne peut pas être inclus dans celle des schizophrénies selon l'opinion de la majorité des auteurs. Toutefois, plusieurs chercheurs ont publié le suivi d'enfants qui avaient développé ultérieurement un tableau clinique proche de la schizophrénie [83].

2.2 Autres diagnostics différentiels

2.2.1 Le retard mental

Le retard mental est à la fois un trouble souvent associé à l'autisme et à la fois un de ses diagnostics différentiels. Le retard mental peut-être, en effet, comorbide d'un autisme « primaire » ou à l'inverse, l'autisme peut-être comorbide d'un retard mental « primaire ».

Chez les personnes avec autisme, quelque soit leur niveau de déficiences intellectuelles, les capacités cognitives sont hétérogènes, on parle « d'îlots de compétence » et les capacités verbales sont typiquement plus faibles que les capacités non verbales. Par ailleurs, chez l'enfant autiste, les troubles du contact et de la communication sont au premier plan, avec les comportements bizarres stéréotypes [30].

2.2.2 Les dysphasies graves

Dysphasiques et autistes ont en commun le retard à l'acquisition du langage, les troubles de l'expressivité, les troubles de la compréhension des sons et du langage oral.

Perturbations majeures du langage, les dysphasies sont théoriquement isolées. Cependant, des troubles de la personnalité parfois primaires, mais plus souvent secondaires aux difficultés de communication (impulsivité, retrait relatif) peuvent faire évoquer un tableau clinique d'autisme. Toutefois, les enfants dysphasiques graves gardent des compétences relationnelles en dehors du langage (imitation, intérêts partagés pour des tâches concrètes) et des capacités d'expressions émotionnelles qui les distinguent nettement.

Actuellement, c'est la frontière entre autisme et dysphasie sémantique pragmatique qui suscite le plus de débats. Cette dysphasie est repérée assez tard car la production des sons et la construction des phrases ne sont pas touchées. L'enfant parle facilement, il utilise un langage « plaqué » parce qu'il apprend à parler en répétant des phrases entendues. Ces productions sont cependant peu informatives et les tours de parole ne sont pas respectés. Les difficultés de compréhension sont majeures : l'enfant ne répond pas de manière adaptée aux questions, il comprend difficilement l'humour [30].

2.2.3 La surdité

L'absence de langage et de réaction apparente à la voix et à d'autres stimulations auditives pose souvent la question de la surdité. Elle doit toujours être éliminée avant l'absence de langage.

En cas de surdité isolée, il existe une appétence à la communication non verbale. Cependant, l'association surdité et autisme n'est pas exceptionnelle [30].

2.2.4 Les carences relationnelles précoces et majeures, les dépressions ou l'hospitalisme des bébés

Plus l'enfant est jeune, plus il peut être difficile de poser un diagnostic différentiel. Le syndrome de retrait du nourrisson apparaît comme l'expression symptomatique commune à diverses conditions : un bébé trop sage, passif, inerte, une absence de mimiques, des troubles du tonus peuvent se voir dans le cas de la dépression anaclitique ou de la carence affective grave. Le contexte environnemental reste un des éléments les plus importants du diagnostic différentiel, de même que l'évolution sous l'effet de la prise en charge, le tableau clinique étant d'évolution rapidement favorable si la prise en charge intervient rapidement [30].

3. Les pathologies avec troubles autistiques associés

L'intrication de pathologies génétiques infantiles avec des troubles de nature autistique soulève la question de l'origine des rapports éventuels entre la maladie et les signes autistiques observés. Les pathologies avec troubles autistiques associés peuvent être regroupées sous le terme « autismes syndromiques ».

3.1 Le syndrome de l'X fragile

Il s'agit d'un syndrome clinique lié à une anomalie génétique présente sur le chromosome X. Il est dû à des mutations dans le gène FMR, la principale mutation est nommée fra (X). Découvert en 1969 par LUBS, le tableau clinique est variable selon les personnes, en général plus sévère chez les garçons. On peut y trouver :

- ✓ Un retard mental de degré variable, souvent modéré
- ✓ Des anomalies morphologiques : dysmorphie faciale (proéminence de la mâchoire, grandes oreilles)
- ✓ Des troubles du langage avec verbiage répétitif
- ✓ Des anomalies neurologiques : épilepsie, dyspraxie
- ✓ Des troubles du comportement : évitement du regard, impulsivité, hétéro et auto agressivité, stéréotypies motrices.

Les anomalies du langage et du comportement peuvent faire évoquer un syndrome autistique mais l'observation de cette symptomatologie n'est pas constante et le tableau clinique est rarement complet. Certaines études retrouvent une prévalence de l'autisme de 20% pouvant atteindre 60% si la notion de trouble du spectre autistique est utilisée. La nature même du lien entre l'X fragile et l'autisme n'est pas actuellement établie.

Cependant, on estime que le syndrome de l'X fragile est retrouvé chez 4 % des sujets atteints d'autisme. Une recherche systématique d'une fragilité du chromosome X se justifie donc devant tout tableau d'autisme [84, 85].

3.2 Le syndrome de RETT

Longtemps confondu dans la même entité nosographique que l'autisme, ce syndrome a été décrit, en 1966, par A. RETT. Nous savons aujourd'hui qu'il s'agit d'une encéphalopathie dégénérative qui est bien différenciée de l'autisme infantile. Elle serait due à des mutations du gène MECP sur le chromosome X et s'exprimerait principalement chez les filles.

Les signes cliniques caractéristiques sont :

- ✓ Une évolution par phases typiques : développement neurologique et mental normal durant les 7 à 18 premiers mois de la vie, stagnation du développement à partir de cet âge, régression rapide entre 1 et 3 ans, plateau de 2 à 10 ans et enfin détérioration motrice tardive après l'âge de 10 ans, conduisant un état démentiel.

- ✓ En parallèle, des signes d'allure autistique apparaissent, comme la perte d'intérêt pour les relations sociales, une hypomimie, un regard vide mais le contact visuel reste possible.
- ✓ Une ataxie du tronc et de la marche
- ✓ Une microcéphalie acquise
- ✓ Des stéréotypies de torsion manuelle caractéristiques.

Certaines conduites fréquentes dans l'autisme infantile ne sont pas décrites dans le syndrome de RETT, en particulier le refus de contact corporel et des marques d'affection partagée [86].

3.3 La sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE

Ce syndrome autosomique dominant associe une épilepsie, des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement et des lésions cutanées, rénales et cérébrales. Il existe deux gènes: TSC1 et TSC2 qui codent respectivement l'hamartine et la tubérine, et dont les mutations conduisent au développement de ce syndrome.

L'association entre la sclérose tubéreuse de BOURNEVILLE et l'autisme dépendrait du nombre et de la localisation des tumeurs dans le cerveau, avec une augmentation significative de la fréquence de l'autisme dans la sclérose tubéreuse lorsque l'on trouve des lésions au niveau des lobes temporaux [87].

3.4 Autres

3.4.1 Les maladies génétiques

L'autisme est associé à d'autres maladies comme la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN, la trisomie 21, le syndrome d'ANGELMAN et le syndrome de PRADER-WILLI.

Plusieurs maladies métaboliques d'origine génétique sont associées également au phénotype autistique, telles que la phénylcétonurie, les déficits du métabolisme de la créatinine et les pathologies mitochondriales [88].

3.4.2 Le syndrome de West

Cette encéphalopathie épileptique se définit par l'apparition de crises à type de spasmes en série chez un nourrisson de six mois à un an, les crises se répétant de façon quotidienne ou pluriquotidienne. Elle s'accompagne d'une régression du développement psychomoteur avec une altération du comportement et du contact (enfant grognon, pleurnichant, sans sourire). L'évolution est souvent sévère, tant pour l'épilepsie que pour le développement ultérieur de l'enfant, avec un risque de retard mental et de trouble de la communication de type autistique plus ou moins sévère [88].

VIII. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

Les grands principes de la prise en charge d'un enfant autiste doivent s'organiser autour de trois grands volets. La part donnée à chacun des aspects dépend de l'évolution du sujet et doit être évaluée régulièrement dans le cadre d'un projet individuel. Il ne doit pas négliger l'importance des supports sociaux. Les trois axes de la prise en charge sont thérapeutiques, éducatifs et pédagogiques. Ces trois axes se différencient par rapport à leurs objectifs, qui sont le bien-être et le développement de la santé mentale pour la thérapeutique, l'autonomie du sujet pour l'éducatif et les apprentissages pour le pédagogique. Du point de vue du traitement, on pourra noter l'importance de l'orthophonie, de la psychomotricité, du travail en groupe, de l'ergothérapie et des techniques psychothérapiques, mais également des techniques éducatives, en particulier comportementales, mais aussi des projets pédagogiques personnalisés favorisant les apprentissages. Parmi les méthodes comportementales, l'ABA, qui veut dire Applied Behavior Analysis ou méthode de Lovaas, a été la première à proposer des études contrôlées. Il s'agit d'une méthode comportementale avec renforcement positif et apprentissage par essais distincts. Elle reconnaît le besoin d'enseignement un pour un, elle utilise la répétition des réponses comprises jusqu'à l'assimilation complète. Les études qui l'ont investiguée semblent indiquer qu'elle est plus efficace pour les autistes de légers à modérés, et dans les échelles supérieures de QI. Ces dernières années, des méthodes comportementales moins rigides (dites ABA de deuxième génération) et des programmes de soins développementaux comme le modèle de Denver sont apparus. Ils sont particulièrement

centrés sur le jeune âge et tiennent compte des besoins développementaux. Ils associent beaucoup les parents et insistent sur les sessions de jeux.

L'un des objectifs privilégiés est de favoriser l'autonomie à tous les niveaux de fonctionnement et de s'adapter aux besoins individuels des personnes autistes. D'un point de vue des conseils éducatifs, il s'agit de bien organiser, structurer et modifier l'environnement et les activités, mettre l'accent sur les modalités visuelles des apprentissages et utiliser des contextes fonctionnels pour enseigner les concepts. Dans le champ de la communication, des techniques ont été développées comme le PECS ou Picture Exchange Communication System, qui est très compatible d'ailleurs avec le programme TEACH qui est un programme qui porte l'attention sur la façon dont l'autisme affecte la personne plus que sur les comportements. Le Makaton associe à la fois des pictogrammes, mais aussi la langue des signes. Les techniques de remédiation orthophoniques utilisées avec les enfants dysphasiques sont bien souvent transposables à l'enfant autiste pour travailler l'oralisation et l'acquisition du langage [89-91].

➤ **Traitements médicamenteux et autres traitements biomédicaux**

Les experts rappellent qu'aucun traitement médicamenteux ne permet de guérir l'autisme ou les TED. Le recours aux médicaments peut être, en revanche, nécessaire dans certaines situations : prise en charge de comorbidités somatiques, de la douleur ou de l'épilepsie, prise en charge de troubles psychiatriques (anxiété et dépression) ou de troubles du comportement (auto, hétéroagressivité, hyperactivité, troubles de l'attention) et troubles du sommeil associés à l'autisme, si les interventions thérapeutiques et éducatives ne suffisent pas et qu'ils ont un retentissement important sur le patient et son entourage.

La prescription de traitement doit être temporaire, faire l'objet d'une information concernant les risques et les bénéfices attendus, et du consentement du patient et/ou de ses parents.

Les indications retenues par les experts sont les suivantes:

- Pour le traitement de l'irritabilité, des stéréotypies et de l'hyperactivité : halopéridol, rispéridone et aripiprazole

- Pour le traitement de l'hyperactivité : méthylphénidate
- Pour les troubles du sommeil : mélatonine en préparation magistrale. Certains traitements ne sont pas recommandés : sécrétine, chélateurs de métaux, antifongiques, antibiotique, régimes d'exclusion sans gluten et caséine, dextrométhorphan, famotidine, amantadine, benzodiazépines et antihistaminiques, naltrexone ou alpha 2 adrénergiques [92-96].

A.ACIDE FOLIQUE

I. Définition, structure, propriétés physicochimiques

L'acide folique du latin folium « feuille », a été isolé pour la première fois en 1941 à partir des feuilles de certains végétaux notamment les épinards, d'où il tire d'ailleurs son nom[97, 98].

C'est une vitamine du groupe B, hydrosoluble, appartenant au groupe des folates, composés organiques synthétisés par les plantes et les micro-organismes et non pas par l'homme [99].

C'est aussi une molécule relativement simple de poids moléculaire égal à 441 KDa formé par l'association d'une ptéridine, d'un acide para-amino-benzoïque (PABA) et d'un acide glutamique. Le noyau ptéridine est lié via un pont méthylène au PABA pour former l'acide ptéroïque, lui-même lié par une liaison amide à l'acide glutamique, d'où son nom chimique d'acide ptéroyl mono glutamique (PteGlu) (**Figure 1**) [100].

L'acide folique, proprement dit, n'est ni la forme naturelle (normalement retrouvée dans l'alimentation) ni la forme physiologiquement active, il s'agit d'une forme non réduite et donc stable, synthétique utilisée en thérapeutique et pour l'enrichissement des aliments [101].

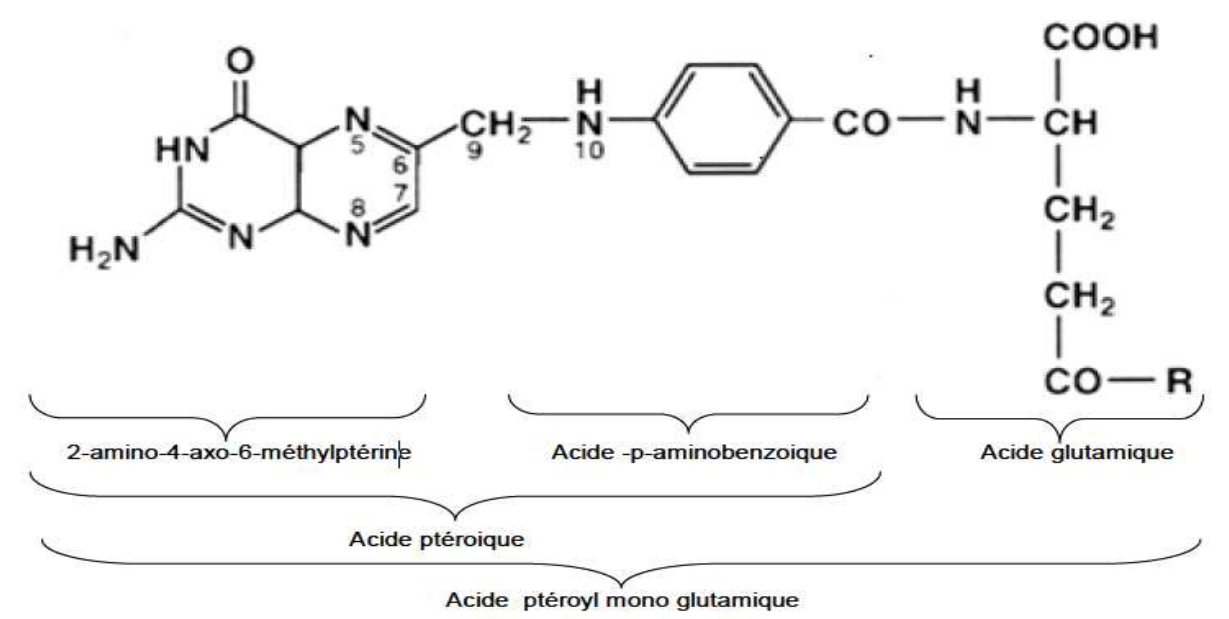


Figure 1: Structure de l'acide folique [102].

Les formes naturelles sont apportées par l'alimentation sous une forme plus complexe, fixant le plus souvent plusieurs résidus d'acide glutamique d'où acides ptéroylpolyglutamates. Elles sont généralement réduites en tétrahydrofolate (THF) ou en dihydrofolate (DHF), et qui peuvent être méthylés ou formylés [102, 103].

Ces folates naturels sont sensibles à la lumière, facilement oxydable et thermolabile. La cuisson détruit jusqu'à 80 % des folates présents [104].

Ils se trouvent protégés, aussi bien dans les aliments que dans l'organisme par la vitamine C (acide ascorbique), un puissant agent antioxydant, qui a la propriété de limiter fortement l'oxydation des molécules réduites [102].

Les formes cellulaires physiologiquement actives sont les ptéroyl polyglutamates réduits (THF). Elles sont méthylés ou formylés, par addition des unités monocarbonées à leur azote N5 ou N10 (**Figure 2**) [102, 103].

En résumé, le terme générique de folates est utilisé pour désigner les différents complexes vitaminiques de la famille des ptéroyl glutamates qui ont tous la même structure primaire mais qui présentent différents degrés de réduction du noyau ptéridine, un nombre variable de

résidus d'acide glutamique et charriant différentes unités monocarbonées dont l'acide folique représente la forme la plus simple [100].

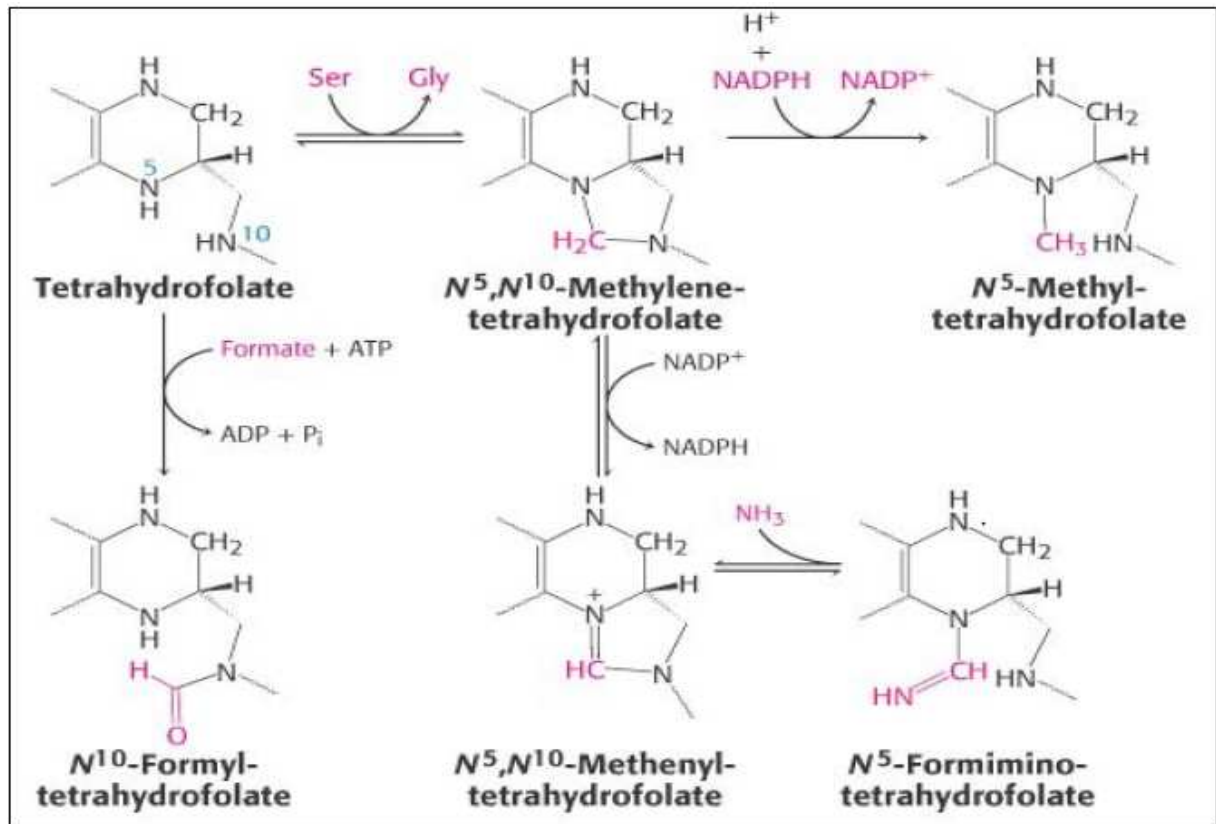


Figure 2 : Les différents dérivés foliques [103].

II. Sources alimentaires et apports recommandés

Les folates sont présents dans la majorité des aliments. Le foie, l'extrait de levure, les légumes verts, les légumineuses et les fruits sont particulièrement les sources les plus riches. Des aliments peu riches en folates, mais consommés régulièrement, tels que le pain, les pommes de terre et les laitages frais représentent un apport intéressant du fait de la fréquence et de la régularité de leur consommation. La flore intestinale constitue une source secondaire de folates [105].

Classiquement, le besoin en folates a été défini comme étant la quantité de l'apport nécessaire pour prévenir l'apparition d'un déficit sévère accompagné des symptômes cliniques. Récemment, cette définition fut changée, en estimant le besoin en folates comme la quantité de folates consommée, nécessaire pour maintenir un métabolisme normal des unités monocarbonées [106].

Les besoins en folates sont élevés car ils interviennent, outre dans le métabolisme des monocarbonés, dans la synthèse des purines, éléments indispensables à la synthèse des acides nucléiques (ARN et ADN). Chez l'enfant de 0 à 12 ans, les apports nutritionnels conseillés (ANC) varient de 70 à 250 µg/jour. Chez l'adolescent de 13 à 19 ans, ainsi que chez les adultes, les ANC sont autour de 300 µg/jour [107].

Ces besoins augmentent dans certaines situations. Ils sont accrus pendant la grossesse et mènent dans certains cas à l'insuffisance folique manifeste. Cela peut représenter une réponse physiologique à la grossesse, non seulement à cause de la formation du placenta et du développement du fœtus (division cellulaire rapide) mais, peut être, encore à cause du catabolisme accru des folates, de l'augmentation de l'élimination urinaire, d'une diminution de l'absorption et de l'influence hormonale sur le métabolisme des folates comme réponse physiologique à la grossesse. Cependant, la prise folique diététique ne satisfait pas toujours les besoins accrus pendant la grossesse [108].

Le Tableau II indique l'apport journalier recommandé en folates.

Tableau II : L'apport journalier recommandé en folates [109].

Tranche d'âge	Apports conseillés (µg/jour)
Nourrissons	70
Enfants 1-3 ans	100
Enfants 4-6 ans	150
Enfants 7-9 ans	200
Enfants 10-12 ans	250
Adolescents 13-15 ans	300
Adolescents 16-19 ans et hommes adultes	330
Adolescentes 16-19 ans et femmes adultes	300
Femmes enceintes et allaitantes	400

III. Biodisponibilité et métabolisme : absorption intestinale, distribution, transport, stockage et excrétion

Le terme de biodisponibilité est utilisé pour décrire l'efficacité globale de l'utilisation des folates lors de leur absorption intestinale, transport, métabolisme et excrétion.

1. Absorption intestinale

Les folates polyglutamates, qui constituent les formes naturellement présentes dans les aliments, doivent être hydrolysés en leurs formes monoglutamates avant leur absorption par la muqueuse intestinale. Cette hydrolyse peut être catalysée par 2 types de conjuguases, l'une issue des sécrétions pancréatiques (γ -glutamyl hydrolase, γ GH) et l'autre associée à la membrane de la bordure en brosse jéjunale (glutamate carboxypeptidase IV, GCPIV). L'absorption des folates monoglutamates se produit dans le jéjunum par 2 processus distincts : l'un actif et saturable à un pH optimum acide et l'autre par diffusion passive lorsque les concentrations en acide folique deviennent supérieures à 10 µM.

Une fois absorbés dans la cellule intestinale et avant d'être libérés dans la veine porte, les folates monoglutamates sont réduits grâce à la dihydrofolate réductase en THF, et subissent une méthylation (5-méthyltétrahydrofolate, 5-MTHF) ou une formylation [110-115].

2. Folates sanguins

La forme 5-MTHF monoglutamate de la vitamine est sa forme plasmatique chez l'humain. Les folates plasmatiques peuvent être liés à des protéines de faible affinité, principalement l'albumine, ou à une protéine à affinité élevée, la Folate Binding Protein pouvant être liée à la membrane cytoplasmique de différents tissus ou soluble dans différents fluides (plasma, lait). Chez l'homme, bien que le rôle des folates dans le processus d'hématopoïèse soient non négligeable car les folates érythrocytaires constituent la principale forme de stockage de cette vitamine, seulement 0,25% des folates plasmatiques sont destinés à la moelle osseuse alors que 98,5% sont captés par les viscères. Les folates sont alors amenés au foie, puis redistribués aux tissus périphériques sous la forme de 5-MTHF monoglutamates ou encore recyclés en suivant le cycle entérohépatique [116, 117].

3. Transport et distribution tissulaire

Les folates sont transportés à travers les membranes cellulaires sous leur forme monoglutamates. Plusieurs systèmes sont impliqués; parmi les mieux caractérisés, il y a le transporteur des folates réduits (RFC, Reduced Folate Carrier) qui assure un transport facilité et bidirectionnel des folates et les récepteurs des folates qui permettent l'entrée des folates dans la cellule par endocytose. Les folates se retrouvent majoritairement dans le foie et les globules rouges sous leurs formes polyglutamates, synthétisées à partir des formes monoglutamates grâce à la folylpolyglutamate synthétase, et c'est sous cette forme qu'ils sont actifs comme coenzymes.

La régulation métabolique des folates dépend de deux processus physiologiques importants : la capacité de captation du tissu et la rétention des folates tissulaires. La capacité de captation des tissus varie en fonction de la présence des récepteurs des folates et de RFC (Reduced Folate carrier) membranaires alors que la rétention des folates par les tissus est contrôlée par

la « polyglutamylation » des folates. L'ajout de résidus glutamates permet à la cellule de retenir les folates en limitant leur sortie [118-120].

4.Excrétion

Le fait que seulement 1 à 2% des folates alimentaires soient excrétés sous forme intacte dans les urines suggère que la majorité des folates sont catabolisés avant leur excrétion urinaire. La première étape de ce catabolisme est le clivage de la liaison du carbone 9 et de l'azote 10 des folates polyglutamates intracellulaires, conduisant à la production de ptéridines et de paraaminobenzoylpolyglutamates (pABG). Ces derniers sont ensuite hydrolysés en monoglutamate (pABG) puis N-acétylés en acétamidobenzoylglutamate (apABG) au niveau hépatique avant leur élimination. Chez la femme, le catabolisme des folates est connu pour être augmenté pendant la grossesse. L'apABG augmente de 70% durant le premier trimestre de la grossesse.

L'excrétion biliaire de folates est très importante mais la plupart de ces folates seront réabsorbés au niveau de l'intestin grêle (cycle entérohépatique), une faible proportion seulement se retrouve dans les fèces [113].

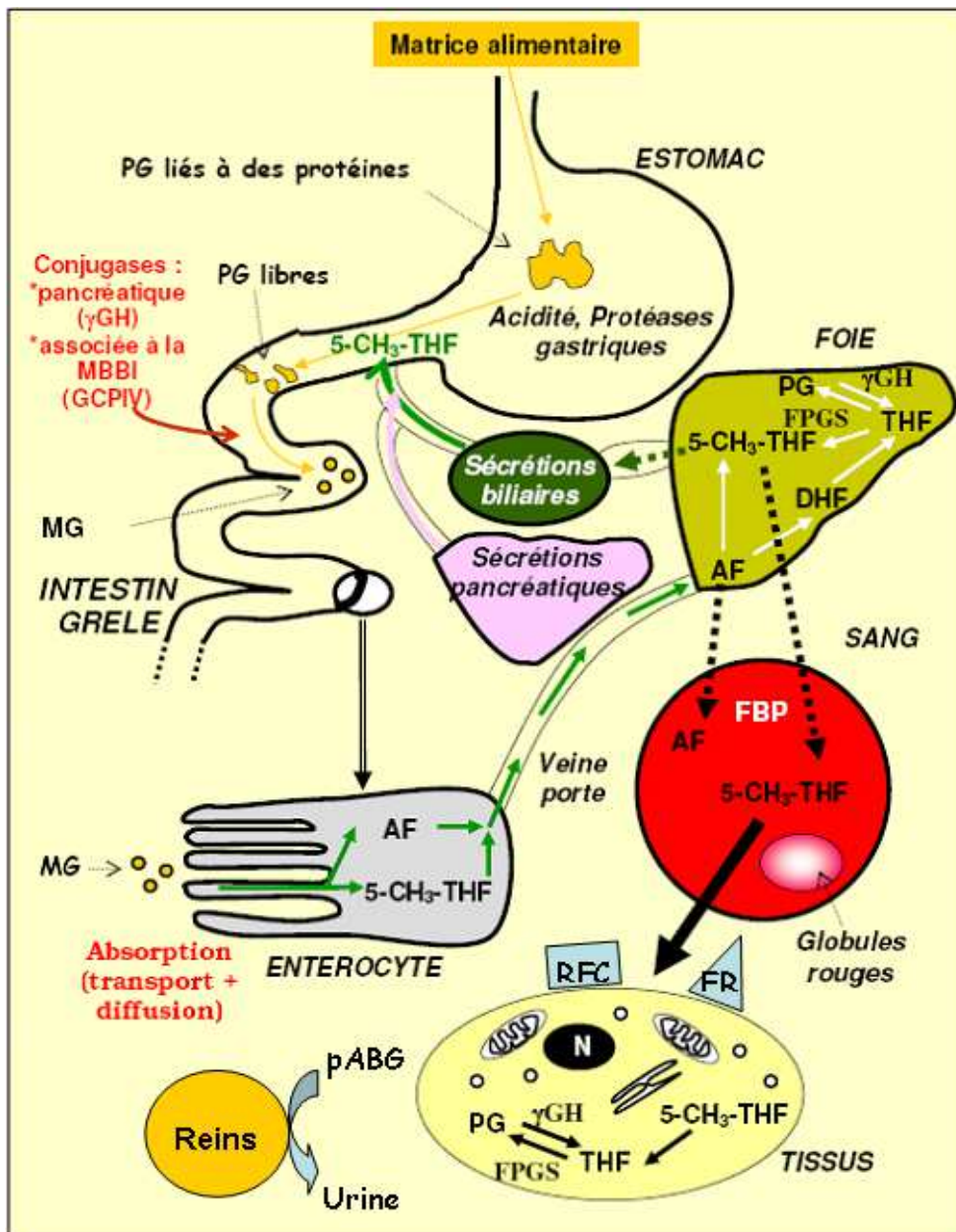


Figure 3 : Absorption, métabolisme, stockage et excrétion des folates [121].

(FBP : Folate Binding Protein ; MBB : Membrane de la Bordure en Brosse Intestinale ; MG : MonoGlutamate ; PG : PolyGlutamate ; FPGS : FolylPolyGlutamate Synthétase ; γ -GH : γ -Glutamyl Hydrolase ; GCPIV : Glutamate CarboxyPeptidase IV ; AF : Acide Folique ; DHF : DiHydroFolate ; THF : TétrahydroFolate ; 5-CH₃-THF : 5-méthyl-THF ; pABG : p-AminoBenzoylGlutamate ; RFC : Reduced Folate Carrier ; FR : Folate Recepteur).

IV. Fonctions des folates

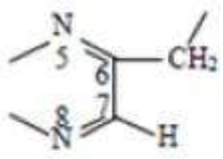
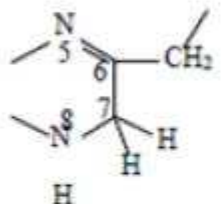
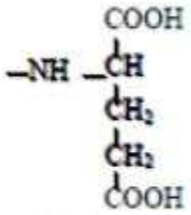
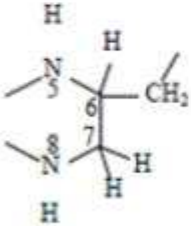
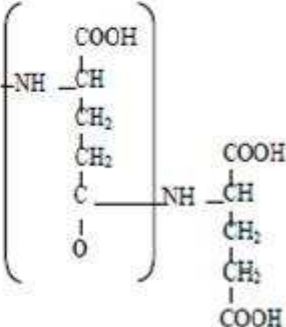
1. Fonctions biologiques

Dans le métabolisme vivant, le folate agit comme coenzyme, transporteur de fractions actives ou radicaux comportant un atome de carbone appelés unités monocarbonées. Ces dernières en se liant au THF, modifient son activité et sa fonction.

Ces unités monocarbonées peuvent être représentées essentiellement par le méthényle (-CH=), le méthylène ($\text{-CH}_2\text{-}$), le méthyl ($\text{CH}_3\text{-}$), le formyl (HCO-) et le formimino (HN=CH-) (Tableau III). Ces coenzymes foliques sont impliqués avec des enzymes spécifiques dans plusieurs réactions métaboliques essentielles.

L'étape cruciale et primaire du métabolisme des folates est la transformation de la serine, principal source de carbone, en glycine par la sérine hydroxyméthyltransférase (SHMT), qui aboutit à la conversion du THF en 5,10 méthylène tétrahydrofolate (5,10 MTHF). Ce dernier, par sa fonction de donneur d'unités monocarbonées participe à la fois à la synthèse de la méthionine, des bases puriques et de l'acide thymidilique constitutifs de la molécule d'ADN. Il importe de savoir, qu'il existe d'autres sources de carbone telles que le métabolisme de certains acides aminés, mais elles restent mineures [122].

Tableau III : Principaux folates ayant une activité biologique [122].

X	R	Nom	Y
	-H sur N ¹⁰ -CH ₃ sur N ¹⁰ -CHO sur N ¹⁰	Acide folique (AF) 10-méthyl-AF (10-CH ₃ -AF) 10-formyl-AF (10-CHO-AF)	-OH monoglutamate
	-H sur N ¹⁰ -CH ₃ sur N ⁵	Acide 7, 8-dihydro-folique (DHF) Acide 5-méthyl-DHF (5-CH ₃ -DHF)	 diglutamate
	-H sur N ¹⁰ -CH ₃ sur N ⁵ -CHO sur N ⁵ -CHO sur N ¹⁰ =CH- sur N ⁵ - N ¹⁰ -CH ₂ - sur N ⁵ - N ¹⁰	5, 6, 7, 8-tétrahydrofolate (THF) 5-méthyl-THF (5- CH ₃ -THF) 5-formyl-THF (5-CHO-THF) 10-formyl-THF (10-CHO-THF) 5,10-méthényl-THF (5, 10-CH=THF) 5,10-méthylène-THF (5, 10-CH ₂ -THF)	 polyglutamate (non diglutamate) 1 < m < 6

2. Fonctions physiologiques

Les folates alimentaires sont sous forme de polyglutamates ($\approx 90\%$) et de monoglutamates. Alors que le monoglutamate est absorbé à plus de 90% par l'intestin, seulement 20 à 30% des polyglutamates sont absorbés à ce niveau là grâce à l'IFC (Intestinal folate carrier). La **(Figure 4)** montre le schéma d'absorption des folates au niveau intestinal.

Les folates facilitent le transfert des unités monocarbonées à partir de multiples biomolécules vers de nombreuses réactions biosynthétiques telles que la synthèse de purines et de pyrimidines, la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine [123-125].

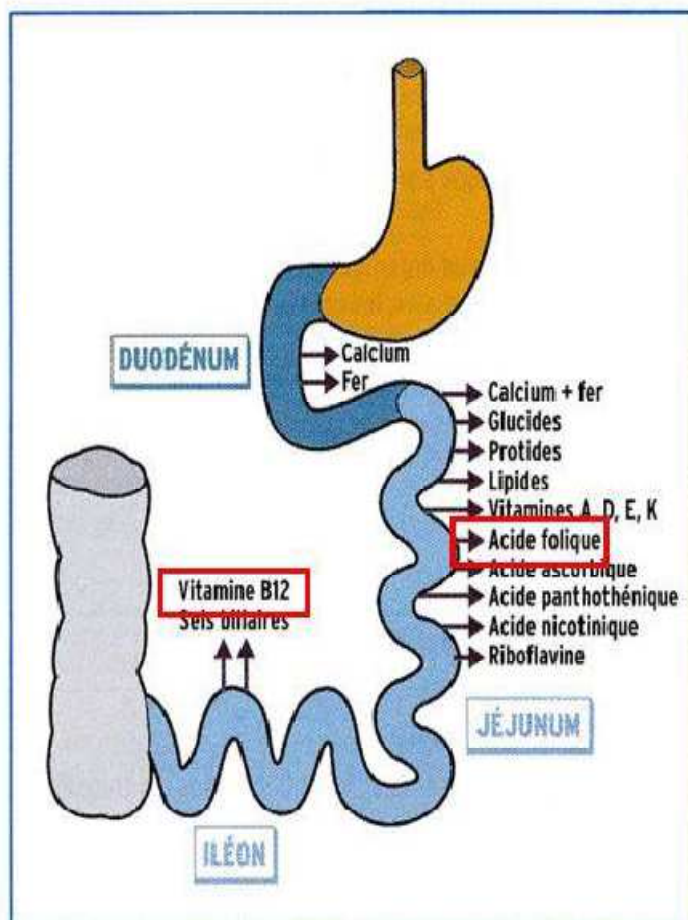


Figure 4 : Schéma d'absorption des folates au niveau intestinal [126].

3. Autres fonctions

- Rôle essentiel dans la production de l'ADN et de l'ARN (matériel génétique)
- Indispensable à la croissance et la division cellulaire, particulièrement au développement du fœtus.
- Rôle important dans :
 - ✓ La formation des globules rouges
 - ✓ Le fonctionnement du système immunitaire
 - ✓ Le métabolisme nerveux
 - ✓ La cicatrisation des blessures
 - ✓ La Production de nouvelles cellules
- Contribue à réduire la formation d'homocystéine, avec l'aide de la vitamine B6 et B12.
- Réduit les risques d'anomalies du tube neural
- Contribue à la croissance harmonieuse du fœtus
- Essentiel au développement de la colonne vertébrale, du cerveau et du crâne du bébé, particulièrement durant les quatre premières semaines de grossesse.
- Protection possible contre les maladies cardiovasculaires et certaines formes de cancer.
- Renforcement possible de l'action des antidépresseurs [125].

B. DEFICIT EN FOLATES

Des études épidémiologiques ont montré des relations entre le statut vitaminique en folates et l'apparition de pathologies telles que les anomalies de fermeture du tube neural (Spina bifida), les maladies cardiovasculaires de type infarctus du myocarde, les cancers colorectaux et la maladie d'Alzheimer.

1. Anémie mégaloblastique

Une des manifestations cliniques liées à une forte carence en folates est l'apparition d'une anémie dite mégaloblastique. En effet, une carence en folates entraîne un défaut de la synthèse des acides nucléiques, ce qui a pour conséquence de bloquer le cycle cellulaire,

provoquant ainsi des anomalies de la division cellulaire. Ce phénomène touche particulièrement les tissus présentant une forte division cellulaire et principalement les érythrocytes : les globules rouges sont moins nombreux mais présentent une taille supérieure à la normale, d'où le qualificatif "mégalo-blastique" [127].

2. Anomalie de fermeture du tube neural

Les mécanismes biochimiques et génétiques reliant les folates et les anomalies de fermetures du tube neural ne sont pas encore mis à jour. Cependant, il est admis que l'apparition de la maladie serait due à une déficience dans le métabolisme des folates entraînant une déficience du métabolisme de la synthèse du désoxythymidine monophosphate (dTMP) ou de la méthionine. L'accumulation d'homocystéine, précurseur de la méthionine, entraînerait une diminution de la synthèse de l'ADN causée par une déficience de la synthèse du dTMP. Cette altération affecterait les cellules, notamment leurs proliférations et leurs migrations, au cours de la période critique de fermeture de la crête neurale. De plus, une déficience dans la reméthylation de l'homocystéine résulterait en une augmentation du ratio S-adénosylHomocystéine/S-adénosylMéthionine, qui pourrait affecter la méthylation de l'ADN et par conséquent modifier l'expression de gènes nécessaires à la fermeture du tube neural (**Figures 5, 6**). En France et en Europe, la fortification des aliments en folates n'est pas autorisée. Aux Etats-Unis, au Canada, au Chili, et au Costa Rica, la fortification est autorisée et a entraîné une nette augmentation du statut vitaminique en acide folique dans la population. Aux Etats-Unis, l'ajout de 150 µg d'acide folique pour 100 g de produit a induit une diminution de 19 % de la prévalence des maladies de fermeture du tube neural. Au Canada, les mêmes teneurs en acide folique ajoutées aux aliments ont conduit à une diminution de l'apparition des maladies de fermeture du tube neural de 32 à 50 %. Au Costa Rica et au Chili, où les fortifications sont de 40 à 180 µg de folates pour 100 g de produit et 220 µg pour 100 g de produits céréaliers, la diminution de la prévalence a été de 35 % et 40 % respectivement. Cependant la supplémentation systématique des aliments en acide folique peut masquer un déficit en cobalamine (Vitamine B12) entraînant des troubles neurologiques irréversibles. C'est pourquoi les autorités européennes n'autorisent pas la supplémentation

systématique et préfèrent mettre en place des stratégies de préservation des folates dans les aliments [128-131].

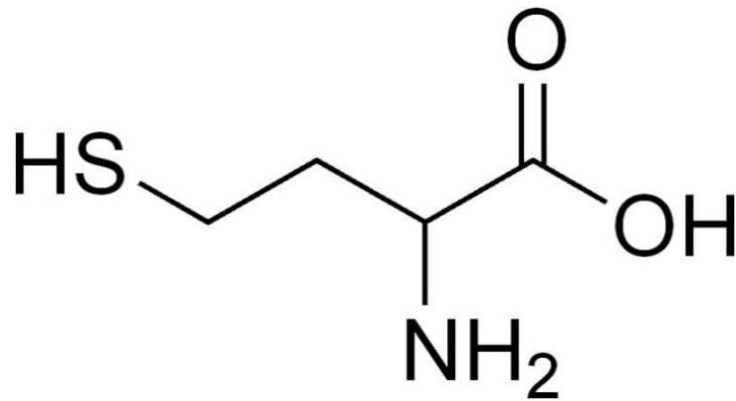


Figure 5 : Structure de l'homocystéine [132].

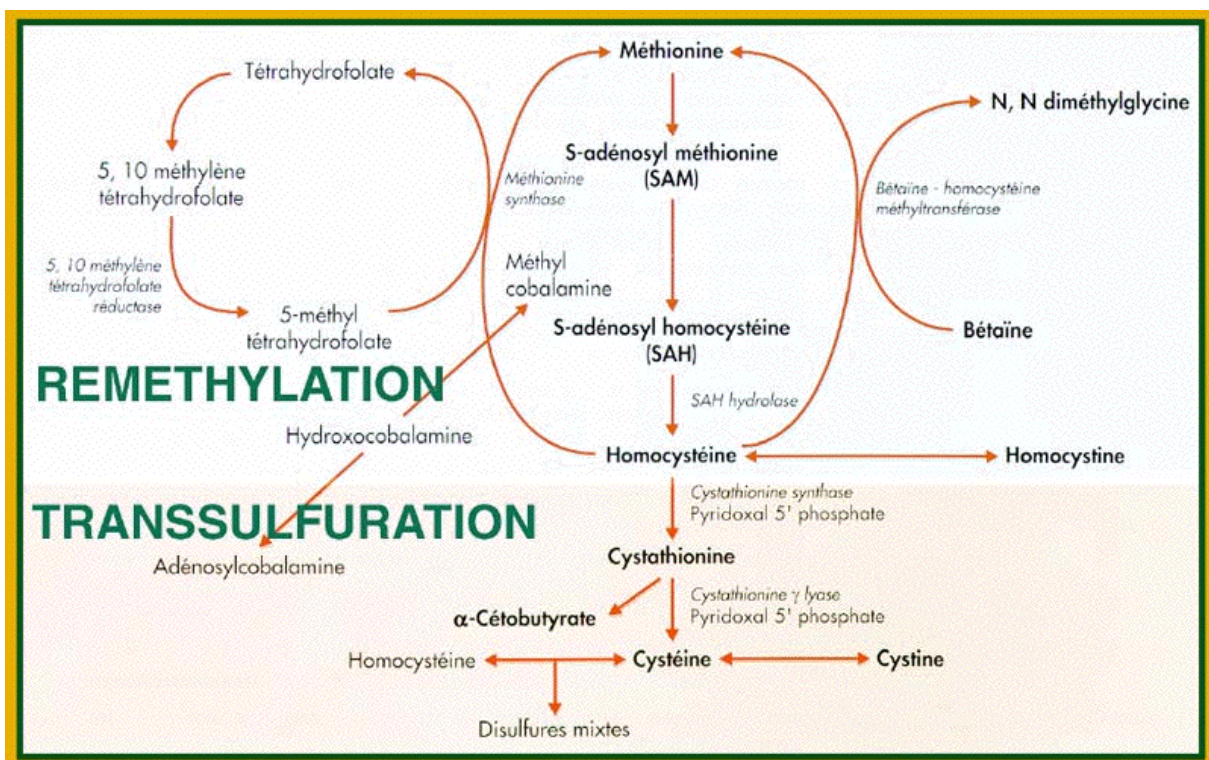


Figure 6 : Métabolisme de l'homocystéine [133].

3. Maladies cardiovasculaires

Le métabolisme des folates est très lié à celui de l'homocystéine. En effet, la conversion de l'homocystéine en méthionine est catalysée par la méthionine synthase dont le groupement carboné est donné par le 5-CH₃-H₄folate (5-méthyltétrahydrofolate) converti en H₄folate (tétrahydrofolate) (**Figure 7**).

Lorsqu'il y a une carence en folates, le métabolisme de l'homocystéine va être modifié entraînant une augmentation de l'homocystéine dans les cellules. L'homocystéine va alors migrer vers les vaisseaux sanguins où elle sera toxique pour les cellules épithéliales.

Les mécanismes de toxicité sont encore mal connus à ce jour, mais certaines études suggèrent que l'homocystéine pourrait avoir une toxicité directe sur les cellules épithéliales des vaisseaux sanguins ou une toxicité par la potentialisation de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité.

Il a été bien mis en évidence que les folates diminuent le risque de maladies cardiovasculaires par la diminution du taux d'homocystéine plasmatique. Il semblerait que les folates pourraient aussi avoir des effets bénéfiques sur les fonctions de l'endothélium vasculaire, notamment par le rôle d'antioxydant en chélatant les espèces réactives de l'oxygène (en particulier le radical superoxyde), mais aussi en stabilisant le tétrabioptérine ou en le régénérant à partir de son produit d'oxydation le dihydrobioptérine (**Figure 8**).

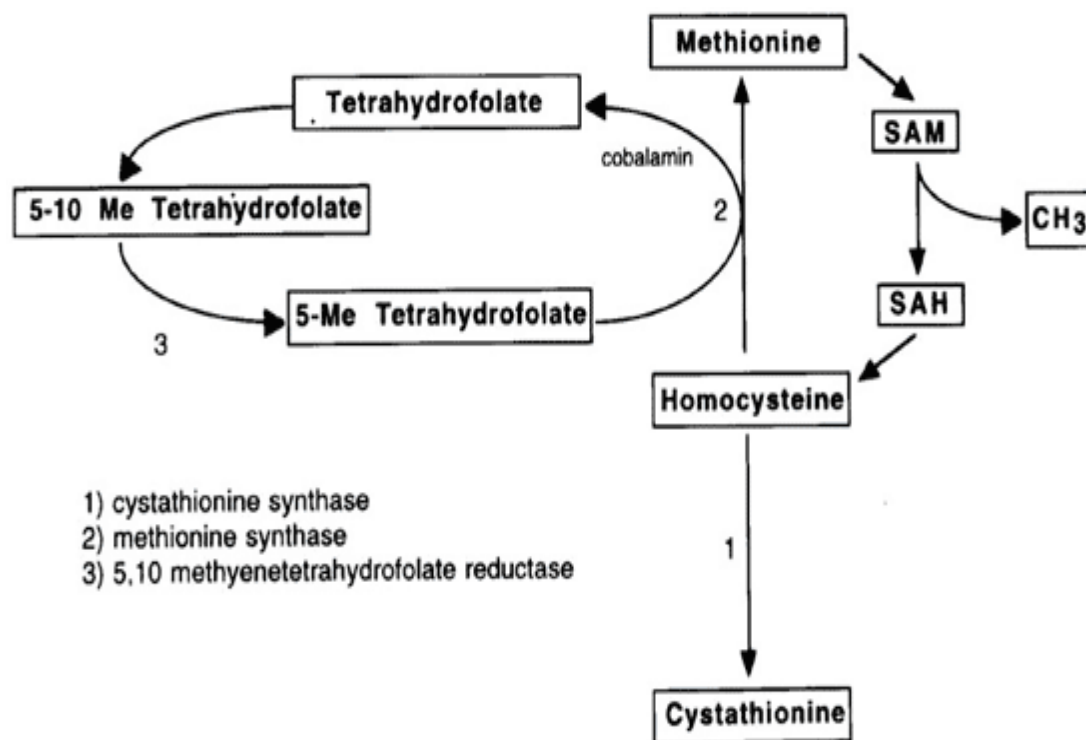


Figure 7 : Conversion de l'homocystéine en méthionine [134].

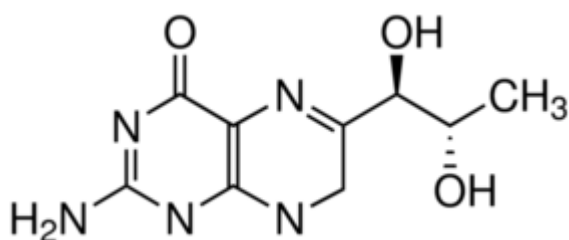


Figure 8 : Dihydrobioptérine [135].

4. Cancer colorectaux

Des études épidémiologiques ont montré une augmentation d'environ 40% du risque de cancer du colon chez les individus qui ont un taux faible d'apport journalier en folates. Elles indiquent dans leur cohorte de 14 000 sujets une diminution du risque de cancer du colon de 43 % pour les individus dont la dose journalière en folates est supérieure à 246 µg comparés

aux individus dont la dose journalière est de 103 µg. Cependant, une étude cas / témoin n'a pas trouvé d'association entre le risque d'apparition de cancers colorectaux et l'apport en folates avec 362 sujets comparés à 426 contrôles. Dans ce travail, les auteurs ont simplement noté qu'un faible apport en folates augmente le risque d'apparition d'adénomes colorectaux[136].

5. Pouvoir antioxydant

Quelques études ont montré que les folates ont un pouvoir antioxydant. L'acide folique est capable de réagir avec les radicaux libres $^{\circ}\text{OH}$ et $\text{O}^{\circ-}$. Les formes réduites sont capables de chélater l'ion peroxydant et donc inhiber la peroxydation des lipides, et l'acide folique présente une activité antioxydante dans le sang. Enfin, l'acide folique, le dihydrofolate, le tétrahydrofolate et le 5-méthyltétrahydrofolate ($\text{CH}_3\text{-H}_4\text{folate}$) ont la capacité de chélater l' $\text{ABTS}^{\circ+}$, le radical DPPH° et réduire le Fe^{3+} en Fe^{2+} , in vitro. L'acide folique montre un pouvoir antioxydant plus faible comparé aux dérivés réduits tels que le tétrahydrofolate, le H_2folate et le $5\text{-CH}_3\text{-H}_4\text{folate}$ [137-139].

A côté de ces maladies liées au déficit de vitamine B9, il est également important de souligner qu'une consommation très élevée d'acide folique (plus de 1000 µg ou 1 mg par jour) peut masquer une carence grave en vitamine B12. Ceci peut entraîner des dommages neurologiques irréversibles. Une supervision médicale est nécessaire pour de telles doses.

Une consommation de plus de 5000 µg ou 5 mg d'acide folique peut entraîner :

- La confusion
- L'irritabilité
- Les troubles digestifs
- Une perturbation dans les cycles du sommeil
- Et plus rarement provoquer une réaction allergique [125].

C. RELATION ENTRE AUTISME ET DEFICIT EN FOLATES

Durant la grossesse, des auto-anticorps anti-récepteur alpha des folates (FRA) chez la mère bloqueraient le transfert des folates vers le fœtus, augmentant le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) primitif, soulignent des auteurs belges. D'où implication de ces autoanticorps dans l'autisme infantile.

Selon ces auteurs, la prévalence des anticorps anti-FRA chez la femme est de 4 à 7 % en Espagne, 9 à 13 % en Irlande, 10 à 15 % aux USA. Seul un taux très bas est considéré non pathogène. Les auto-anticorps anti-récepteurs des folates bloquent le passage transcérébral des folates et sont associés à l'émergence du syndrome du déficit cérébral en folates dans l'enfance, qui se manifeste par un autisme fonctionnel avec déficiences neurologiques. Aux USA, chez des sujets avec TSA, les auto-anticorps sont détectés chez 75 % des enfants et une supplémentation à haute dose en acide folinique permet une amélioration des symptômes autistiques. Un cas concret est décrit par des auteurs américains qui précisent que le déficit cérébral en folates (CFD) est un syndrome neuro développemental provoqué par des auto-anticorps anti-récepteurs des folates (FRA) qui interfèrent avec le transport des folates à travers la barrière hémato-encéphalique. Les troubles du spectre autistique (TSA) et l'amélioration de leurs symptômes par un traitement folinique (leucovorine) ont été rapportés chez l'enfant avec CFD. Chez l'enfant TSA, la prévalence du FRA et la réponse à la leucovorine n'ont pas été suffisamment étudiées.

Ces auteurs ont étudié les concentrations sériques en FRA chez 93 enfants avec TSA et ont constaté une prévalence de 75,3 %. Chez 16 enfants la concentration en FRA était corrélée de façon significative avec la concentration du LCR en 5-méthyl-tétrahydrofolate, qui était inférieure au taux moyen efficace. Les enfants FRA ont reçu de la leucovorine calcique per os (2 mg/kg-1 par jour, maximum 50 mg/j). La réponse au traitement a été mesurée et comparée avec un groupe contrôle. Une amélioration hautement significative a été observée chez les enfants traités pendant une période d'observation de 4 mois : communication verbale, langage (expression, réponses), attention, comportement stéréotypé.

Environ un tiers des enfants traités ont montré une amélioration de modérée à nette. On a noté peu d'effets indésirables. Pour les auteurs américains, les FRA sont un élément important des TSA et les enfants avec TSA et FRA-positifs pourraient bénéficier de la leucovorine calcique. De ce fait, le traitement empirique est une démarche sensée et non invasive chez ces enfants, suggèrent-ils **[140-142]**.

L'autisme peut être lié à une mauvaise fermeture du tube neural présent dans le cerveau. La prise d'acide folique par la maman avant et pendant la grossesse permet de protéger le tube neural de l'enfant et de lui permettre de se développer complètement **[143]**.

IL faut savoir que l'acide folique est déjà prescrit aux femmes enceintes pour prévenir les anomalies du tube neural du fœtus, dont la plus fréquente est le spina bifida, ou la colonne vertébrale n'est pas fermée. Facteur clé de la division cellulaire et de la formation du cerveau du bébé, la vitamine B9 est idéalement indiquée un mois avant la conception et jusqu'à la 10^{ème} semaine de grossesse **[143]**.

D'autre part, Le Pr Pal Suren, de l'Institut norvégien de santé publique d'Oslo, et ses collègues ont publié un travail dans le journal ((of the american medical association) (JAMA)) intitulé « Association entre l'utilisation maternelle de suppléments d'acide folique et le risque de troubles du spectre autistique chez les enfants » dans lequel ils ont étudié l'association entre la supplémentation maternelle d'acide folique avant et pendant la période précoce de la grossesse et le risque ultérieur de troubles du spectre autistique (TSA) chez l'Enfant. 85.176 nés entre 2002 et 2008 ont participé à cette étude cohorte MOBA **[144]**.

En Mars 2012, ces enfants avaient donc de 3 à 10 ans, et en moyenne un peu plus de 6 ans. Le critère principal de l'étude était leur « exposition » à l'acide folique, grâce à la supplémentation de la mère, un mois avant et durant les é premiers mois de grossesse. Les chercheurs ont également pris en compte les autres facteurs tels que le niveau d'étude de la mère, l'année de naissance et le nombre d'enfants nés **[144]**.

Les auteurs ont montré que la prise prénatale et en début de grossesse de la vitamine B9 réduit considérablement, de 40%, le risque d'autisme **[143]**.

« La mère devrait prendre cette supplémentation d'acide folique durant le mois précédant la conception et durant les 2 mois de début de la grossesse. La supplémentation en acide folique au moment de la conception réduit le risque d'anomalies du tube neural chez les enfants. Cet effet protecteur a déjà conduit à l'enrichissement obligatoire de la farine en acide folique dans plusieurs pays et il est généralement recommandé aux femmes prévoyant une grossesse de prendre une supplémentation quotidienne d'acide folique un mois avant la conception », expliquent les auteurs. Lorsque le processus de fermeture du tube neural ne se ferme pas complètement, le cerveau ou la moelle épinière en développement sont mis à nu, provoquant des dégâts sur le système nerveux [143].

Une autre étude réalisée en Californie entre janvier 2003 et décembre 2009, parue en juillet 2011 dans la revue *Epidemiology*, aboutissait à des résultats similaires sur les liens entre acide folique et autisme, mais l'étude portait sur un nombre de familles plus restreint.

Ainsi, ces études ont conclu que le fait d'augmenter la prise d'acide folique par les femmes en âge de procréer pourrait donc constituer une solution simple pour réduire le nombre de cas d'autisme et d'anomalies du tube neural.

A l'heure actuelle, en France la prescription de vitamine B9 est préconisée par l'Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) et théoriquement mise en œuvre dans le cadre du Programme national nutrition santé. Or près des trois quarts des femmes en âge de procréer ont des apports alimentaires en folates inférieurs à ceux recommandés. Pis : les chiffres des autorités sanitaires indiquent que plus de la moitié des femmes ayant un enfant n'ont pas reçu d'acide folique, les autres ayant certes bénéficié d'une supplémentation, mais tardive par rapport aux recommandations. Un phénomène qui s'explique aisément, indique le secrétaire général du Collège national des gynécologues-obstétriciens de France, Philippe Deruelle : « La supplémentation précoce en acide folique est d'autant plus difficile à mettre en place que, bien souvent, les femmes consultent lorsqu'elles sont déjà enceintes [145].



CONCLUSION



La définition princeps de KANNER reste encore totalement d'actualité concernant l'autisme typique. Longtemps assimilé aux psychoses infantiles, ce syndrome clinique est actuellement au cœur d'un cadre nosologique plus vaste, aux contours flous : « les troubles envahissants du développement ». Quelque soit la classification, il reste difficile de déterminer des limites claires concernant les différentes entités cliniques. Face aux formes intermédiaires, limites, un continuum est envisagé avec la notion de « troubles du spectre autistique » de plus en plus utilisée dans la littérature.

Le diagnostic d'autisme est clinique et peut s'établir à partir de l'âge de 3 ans de façon stable. Il n'existe à ce jour aucun diagnostic paraclinique. Le diagnostic s'établit donc à partir de l'observation d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels formés à cet exercice. Il est important au moment du diagnostic de dépister des troubles associés, il convient donc de faire un bilan de dépistage systématique comprenant un examen de la vision, de l'audition, une consultation neuropédiatrique et génétique.

Le déficit en Folate a été associé à plusieurs pathologies telles que l'anomalie de fermeture du tube neural, les maladies cardiovasculaires, le cancer colorectal, et les dernières études ont mené une relation entre ce déficit et l'autisme.

L'autisme peut être lié à une mauvaise fermeture du tube neural présent dans le cerveau. La prise d'acide folique par la maman avant et pendant la grossesse permet de protéger le tube neural de l'enfant et de lui permettre de se développer complètement.



RESUMES



RESUME

Titre: AUTISME ET DEFICIT EN FOLATES

Auteur: ABDELGHANI Meryem

Mots clés: Autisme, Déficit en Folates, auto-anticorps anti-récepteur alpha des folates.

L'autisme infantile est une pathologie complexe des interactions sociales et de la communication, dont l'intérêt n'a fait que s'accroître tant sur le plan de la recherche de facteurs ou de mécanismes étiologiques, que sur la plan de la prise en charge et de l'accompagnement de ces enfants, depuis sa description princeps par KANNER en 1943.

Le déficit en Folates a été associé à plusieurs pathologies telles que l'anomalie de fermeture du tube neural, les maladies cardiovasculaires, le cancer colorectal, et les dernières études ont mené une relation entre ce déficit et l'autisme.

Durant la grossesse, des auto-anticorps anti-récepteur alpha des folates (FRA) chez la mère bloqueraient le transfert des folates vers le fœtus, augmentant le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) primitif, soulignent des auteurs belges. D'où implication de ces autoanticorps dans l'autisme infantile. La prise d'acide folique par la maman avant et pendant la grossesse permet de protéger le tube neural de l'enfant et de lui permettre de se développer complètement.

SUMMARY

Title: AUTISM AND FOLATE DEFICIT

Author: ABDELGHANI Meryem

Key words: Autism, Folate deficit, Alpha anti-receptor autoantibody folate.

Childhood autism is a complex pathology of social interaction and communication, whose interest has steadily increase both in terms of the search for causative factors or mechanisms on the plane of the support and guidance of these children, since its first description by KANNER in 1943.

Folate deficiency has been associated with several pathology such as abnormal neural tube closure, cardiovascular disease, colorectal cancer, and recent studies have led a relationship between the deficit and autism.

Belgian authors said that during pregnancy, anti-alpha receptor autoantibodies folate (FRA) in the mother would block the transfer of folate to the fetus, increasing the risk of closure of neural tube defects (NTDs) primitive . Where involvement of these antibodies in childhood autism. The folic acid taken by the mother before and during pregnancy helps protect the neural tube of the child and allow it to fully develop.

ملخص

العنوان: التوحد ونقص حمض الفوليك

الكاتبة: مريم عبد الغاني

الكلمات الأساسية: التوحد، نقص حمض الفوليك، مضادات أجسام ذاتية مضادة المستقبلات ألفا لحمض الفوليك

يعتبر التوحد عند الطفل، منذ وصفه الأول من طرف كانير سنة 1943، مرض معقد يخص التفاعلات الاجتماعية و التواصل، تكمن أهميته في الزيادة من جهة على مستوى البحث عن العوامل و الميكانيزمات المسببة للمرض، ومن جهة أخرى التكفل و مرافقة هؤلاء الأطفال.

النقص في الفولات مرتبط بجموعة من الأمراض من بينها الخلل في إنغلاق الأنبوب العصبي، أمراض القلب و الشرايين، سرطان القولون والمستقيم، و الأبحاث الأخيرة جاءت بعلاقة بين هذا النقص و التوحد.

يشير كتاب بلجيكيين أنه خلال الحمل، هناك مضادات أجسام ذاتية مضادة المستقبلات ألفا لحمض الفوليك عند الأم تمنع تسرب حمض الفوليك عند الجنين، و تزيد من خطورة حدوث خلل في إنغلاق الأنبوب العصبي الأولي. وبالتالي مشاركة هؤلاء المضادات الأجسام الذاتية في التوحد. تناول حمض الفوليك من طرف الأم قبل و خلال الحمل يمكن من حماية الأنبوب العصبي للطفل و يسمح له بالنمو التام.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Hochmann J.** Histoire de l'autisme. Paris : Odile Jacob ; 2009.
2. **HÉLÈNE CHARVOLIN,** Regards sur l'autisme, SOINS PÉDIATRIE-PUÉRICULTURE - no 276 - janvier/février 2014.
3. **Sarfaty J.** *Autisme et secteur de psychiatrie infanto juvénile : évolution des pratiques.* PUF, le fil rouge, 2012, p7-11.
4. **Misès R.** La classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent R 2012 : correspondance et transcodage : CIM10. Rennes : Presses de l'EHESP ; 2012.
5. **Misès R, Quemada N.** Présentation de la classification. Classification des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent, troisième édition. Paris : Ministère des Affaires sociales ; 1993.
6. **Schopler E, Reichler RJ, Lansing M.** Stratégies éducatives de l'autisme et des autres troubles du développement. Paris : Masson ; 1991.
7. **American psychiatric association (APA).** Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder. 4th edition. Washington (Ed): American psychiatric association (APA) ; 1994.
8. **Organisation mondiale de la santé (OMS).** CIM-10, ICD-10. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr>.
9. **American psychiatric association (APA).** Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder. 5th edition. Washington (Ed): American psychiatric association (APA) ; 2013.
10. **Comité consultatif national d'éthique.** Avis n° 102 du 8 novembre 2007, sur la situation en France des personnes, enfants et adultes, atteintes d'autisme. www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/ccne-avisn102_autisme.pdf
11. **Elsabbagh M, Clarke ME,** eds thème. Autisme – Synthèse. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants* [sur Internet]. Montréal, Québec: Centre d'excellence pour le développement des jeunes enfants et Réseau stratégique de connaissances sur le développement des jeunes enfants; 2012:i-iv. Disponible sur le site: <http://www.enfant-encyclopedie.com/pages/PDF/synthese-autisme.pdf>. Consultée le 04 /09/2014.
12. **American Psychiatric Association (APA).** Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5tm. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

13. **Gauthier J, Rouleau GA.** A new genetic mechanism for autism. In: DeutschS, editor. Autism spectrum disorders: the role of genetics in diagnosis and treatment. Montréal, Qc: InTech; 2011. p. 103–24.
14. [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition \(DSM5\). American Psychiatric Association, 2013.](#)
15. **SAJIDI M.** NOTE DE SYNTHESE RAPPORT SUR LA SITUATION DE L'AUTISME AU MAROC, Association Léa pour Samy – La Voix de l'Enfant Autiste, 2009.
16. **Misès R.** Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent – R-2012 5^{ème} édition, PRESSES DE L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES EN SANTÉ PUBLIQUE, 2012.
17. **Lotter V.** *Epidemiology of autistic conditions in young children.* Soc Psychiatry, 1966, 1:124-137.
18. **American Psychiatric Association** (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. p. 5–25. ISBN 978-0-89042-555-8.
19. **Centers for Disease Control and Prevention** (2012). Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008, *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Surveillance Summaries*, March 30, 2012 / 61 (SS03);1-1.
20. **C. Saint-Georges, V. Guinchat, B. Chamak, F. Apicella, F. Muratori, D. Cohen,** Signes précoces d'autisme : d'où vient-on ? Où va-t-on ?, *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 61 (2013) 400–408.
21. **L'évolution de l'autisme et des autres TED,** Lundi, 19 Mars 2012, <http://www.eurekasante.fr/maladies/chez-les-enfants/autisme-troubles-envahissants-developpement.html?pb=evolution>. Consulté le 05/09/2015.
22. **Fombonne E.** *Epidemiology of pervasive developmental disorders.* Pediatric Res, 2009, 65 : 591-98.
23. **Ferrari P.** *Dépression maternelle et autisme infantile.* Le carnet psy, 7(75) p26-28, 2002.

24. **Picco M. Carel A.** *Évitement relationnel du nourrisson et dépistage précoce.* La psychiatrie de l'enfant, 1 :171-205, 2002.
25. **AUTISME:** Confirmation du risque lié à l'âge des parents, *International Journal of Epidemiology*, 23-04-2014. Consulté le 07 /09/2014.
26. **Fonbonne E.** *Etudes épidémiologiques de l'autisme infantile.* In *Lebovici S, Soulé M, Diatkine R. Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, p1171-85. Paris : PUF, 2004.
27. **Bursztejn C.** *Les recherches biologiques dans l'autisme et les psychoses infantiles.* In *Lebovici S, Soulé M, Diatkine R. Nouveau traité de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, p1187-1200. Paris : PUF, 2004.
28. **Ouss-Ryngaert L. Alvarez L. Boissel A.** *Autisme et prématurité : état des lieux.* Archives de pédiatrie 2012 ; 19:970-75.
29. **Debe J.** *Épidémiologie de l'autisme et les troubles envahissants du développement.* In *Barthélémy C. Bonnet-Brilhaut F. L'autisme : de l'enfance à l'adulte.* P10-11. Paris : Lavoisier, 2012.
30. **Aude Doudard,** *AUTISME INFANTILE : APPROCHE INTEGRATIVE D'UNE PATHOLOGIE COMPLEXE, UNIVERSITE D'ANGERS FACULTE DE MEDECINE,* 2013.
31. **Dupuis Guy,** « Classification de l'autisme et des psychoses précoces : point de vue du pédopsychiatre praticien en Centre Ressources Autisme », *L'information psychiatrique*, 2010/3 Volume 86, p. 215-221.
32. **Bursztejn C.** *Les classifications en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent : questions épistémologiques,* *L'information psychiatrique* 5/2011 (Volume 87), p. 363-367.
33. **BONNARD-COUTON V.** *Exploration de la Cognition Sociale chez des Adolescents présentant une Schizophrénie Précoce ou un Trouble du Spectre Autistique*
34. **Misès R. Bursztejn C. Botbol M. et al.** *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 (2012) 414-18.

- 35. JP Raynaud, Autisme, 1ère partie :** Modules transdisciplinaires - Module 3 : Maturation et vulnérabilité - Objectif 32, 2007.
- 36. Nicolas MEYLHEUX,** un travail de musicothérapie auprès d'enfants et d'adolescents souffrant d'autisme dans un institut medicoéducatif, université Paul Valéry Montpellier III, 2004.
- 37. FERRARI Pierre,** *L'autisme infantile*, édition Que sais-je ?, pages 20, 22.
- 38. Ibid,** pages 22, 23, 24.
- 39. Ibid,** pages 24 à 26.
- 40. Ibid,** pages 29 à 36.
- 41. Ibid,** page 34.
- 42. Ibid,** page 46.
- 43. <http://www.ccne-ethique.fr/francais/start.htm> .**
- 44. Bursztejn C. Ferrari P ; Dreux C. Braconnier A. Lancrénéon S.** *Métabolisme de la sérotonine dans l'autisme infantile.* Encéphale, 14(6) :413-19, 1988.
- 45. Tordjman S. Cohen D. Golse B ;** *Les investigations cliniques et biologiques au service du soin et des personnes présentant un syndrome autistique ?* Psychiatrie de l'enfant, 48(1) : 199-244, 2005.
- 46. Dejardins S. Doyen D. Contejean Y. Kaye. K. Aubel P.** *Treatment of a serious autistic disorder in a child with naltrexone in an oral suspension form.* Encephale, 35(2): 168-172, Apr 2009.
- 47. Willemsen-Swinkels SH. Buitelaar JK. Weijnen FG. Van Engeland H.** *Placebo-controlled acute dosage naltrexone study in young autistic children.* Psychiatry Res, 58(3): 203-15, Oct 1995.
- 48. Tordjman S. Anderson G. Pichard N. Charbuy H. Touitou Y.** *Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder.* Biologic Psychiatry, 57(2):134-138, 2005.

49. **Hayashi E.** *Effect of melatonin on sleep-wake rythm : the sleep diary of an autistic man.* Psychiatry Clin Neuroscience, 54(3), 383-384, Jun 2000.
50. **Melke J et al.** *Abnormal melatonine synthesis in autism spectrum disorders.* Mol Psychiatry, 13(1) :90-98, 2008.
51. **Bernard Rimland, Ph.D.** *La vitamine C dans la prévention et le traitement de l'autisme,* Autism Research Review International, 1998, Vol. 12, No. 2, page 3, http://www.autism.com/trans_french_ARRIV12no21998vitC. Consulté le 08/09/2014.
52. *Quelles sont les “doses” optimales de vitamine B6,* Autism Research Review International, 1997, Vol. 11, No. 4, page 3, http://www.autism.com/trans_french_ARRIV11no41997doses#. Consulté le 08/09/2014.
53. **Adams JB, Holloway C.;** *Pilot Study of a Moderate Dose Multivitamin/Mineral Supplement for Children with Autistic Spectrum Disorder.* J Altern Complement Med. 2004 Dec; 10(6):1033-9.
54. **Adams JB, George F, Audhya T.;** *Abnormally High Plasma Levels of Vitamin B6 in Children with Autism not Taking Supplements Compared to Controls not Taking Supplements.* [J Altern Complement Med.](#) 2006 Jan-Feb; 12(1):59-63.
55. **Strambi M, Longini M, Hayek J, Berni S, Macucci F, Scalacci E, Vezzosi P;** *Magnesium profile in autism.* Biol Trace Elem Res. 2006 Feb; 109(2):97-104.
56. **Dr Marianne Mousain-Bosc;** *La solution Magnesium.*
57. **Rimland B, Callaway E, Dreyfus P;** *The Effect of High Doses of Vitamin B6 on Autistic Children: A Double-Blind Crossover Study.* Am J Psychiatry. 1978 Apr; 135(4):472-5.
58. **Lelord G, Muh JP, Barthelemy C, Martineau J, Garreau B, Callaway E;** *Effects of Pyridoxine and Magnesium on Autistic Symptoms-Initial Observations.* J Autism Dev Disord. 1981 Jun; 11(2):219-30.
59. **Martineau J, Barthelemy C, Garreau B, Lelord G;** *Vitamin B6, magnesium, and combined B6-Mg: therapeutic effects in childhood autism.* Biol Psychiatry. 1985 May; 20(5):467-78.

- 60. Mousain-Bosc M, Roche M, Polge A, Pradal-Prat D, Rapin J, Bali JP;** *Improvement of Neurobehavioral Disorders in Children Supplemented with Magnesium-Vitamin B6. II. Pervasive Development Disorder-Autism. Magnes Res.* 2006 Mar; 19(1):53-62.
- 61. Stéphanie Gardier,** La prise d'acide folique réduit le risque d'autisme, 2013, <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/02/12/19842-prise-dacide-folique-reduit-risque-dautisme#>. Consulté le 08/09/2014.
- 62.** 2007. www.grainlaboratory.com.
- 63. Jean Pierre W. AUTISME ET TROUBLES DU COMPORTEMENT,** http://www.docteurwillem.fr/cms/article.php?id_txt=24. Consulté le 08/09/2014.
- 64. Hjej, H. C. Doyen, C. Couprie, K. Kaye and Y.** 2007 *Contejean Biologies* 330. Substitutive and dietetic approaches in childhood autistic disorder: Interests and limits Received 18 January 2006; accepted 8 October 2007. Available online 4 March 2008.
- 65. Papandreou D 1, Pavlou E 2 , Kalimeri E 3 ,** Mavromichalis I 11, 2006 and Pediatric Clinic, Medical School of Aristotelion University of Thessaloniki, Greece 2 Neurology Department, 2nd Pediatric Clinic, Medical School of Aristotelion University of Thessaloniki, Greece 2006 Insudiet.
- 66. Fombonne E.** *Epidemiology of pervasive developmental disorders.* *Pediatric Res*, 2009, 65: 591-98.
- 67. Amiet C. Gourfinkel-An I. Consoli A. Périsse D. Cohen D.** *Epilepsy and autism: a complex issue. Archives de Pédiatrie* 2010;17:650-651.
- 68. Aussilloux C. Baghdadli A.** *Les troubles autistiques, in Psychiatrie de l'enfant.* Lavoisier, Paris, 2012.
- 69. Maestro S. Casella C. Milone A. et al.** *Study of the onset of autism through home movies.* *Psychopathology*, 1999,6: 292-300.
- 70. Carel A.** *Les signes précoces de l'autisme et de l'évitement relationnel.* Les bébés à risque autistique (sous la direction de P. Delion), p45-64. Toulouse, Erès, 2008.

- 71. Baron-Cohen S. Allen J. Gillberg C.** *L'autisme peut-il être détecté à l'âge de 18 mois ?* ANAE II 1997 ; 8 :33-7.
- 72. Spitz R.** *De la naissance à la parole : la première année de la vie.* PUF, Paris, 1968.
- 73. Pr Mahsani,** Troubles Envahissants du Développement (Troubles du Spectre Autistique), cour de 5^{ème} année médecine, FMPR, 2014.
- 74. Baird G. Charman T, Baron-Cohen S. et al.** *A screening instrument for autism at 18 months of age: a 6 years follow-up study.* Journal of the American Academy of Child and Adolescent psychiatry, 2000, 39 (6): 694-702.
- 75. The National Institute** of Mental Health (NIMH, 2001).
- 76. The National Institute of Neurological** Disorders and Stroke (NINDS, 1996).
- 77. Tonus A.** *Syndrome d'Asperger : un diagnostic précoce dans une entité syndromique discutée ?* Annales Médico-psychologiques 170 (2012) 467-70.
- 78. Misès R. Quemada N.** *Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent, 4ème édition (CFTMEA R-2000).*
- 79. Misès R. Quemada N.** *Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent, 4ème édition (CFTMEA R-2000).*
- 80. Gibello B.** *Les dysharmonies cognitives pathologiques chez les enfants et adolescents présentant des « inconduites ».* Neuropsych Enfance Adolesc, 58 : 201-7, 2010.
- 81. Misès R. Bursztejn C. et al.** *La CFTMEA-R, présentation des modifications de l'axe 1.* Ann Med Psychol, 169 : 248-55, 2011.
- 82. Tordjman S. Ferrari P. Golse B. et al.** *Dysharmonies psychotiques et multiplex developmental disorder : histoire d'une convergence.* Psychiatr Enf, 40 :473-504, 1997.
- 83. David Cohen,** Controverses actuelles dans le champ de l'autisme, [Annales Médico-psychologiques](#) 170 (2012) 517–525.
- 84. Hatton D. and al.** *Autistic behavior in children with fragile X syndrome prevalence, stability and the impact of fmrp.* Am J Med, 140 A (17): 1804-13, Sept 2006.
- 85. Clifford S. Dissanayake C. and al.** *Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation.* J Autism Dev Disorder, 37 (4) : 738-47, Apr 2007.

- 86. Bonnet-Brilhault F, Barthélémy C.** *L'autisme : de l'enfance à l'âge adulte*. Paris : Lavoisier, Médecine sciences et publications, coll «psychiatrie », p61, 2012.
- 87. Curatolo P, Manzi B, and al.** *Autism in tuberous sclerosis*. *Eur J Pediatr Neurol*, 2004, 8: 327-32.
- 88. Hara H.** *Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study*. *Brain Dev*, 2007, 29: 486-90.
- 89. Leroy A, Benmiloud M, Lagarde S, Viaux S, Ouaki S, Zammouri I, et al.** Prise en charge multidisciplinaire et évolution d'un cas de troubles autistiques dans un contexte carenciel. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2010;58:152–8.
- 90. Ospina MB, Krebs Seida J, Clark B, Karkhaneh M, Hartling L, Tjosvold L, et al.** Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3:e3755.
- 91. Périsse D, Amiet C, Consoli A, Thorel MV, Gourfinkel-An I, Bodeau N, et al.** Acute behavioural states in adolescents with autism hospitalized in a psychiatric intensive care unit. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:100–8.
- 92. McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, Bruzek JL, Krishnaswami S, Jerome RN, et al.** A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011;127: e1312–21.
- 93. Gencer O, Emiroglu FN, Miral S, Baykara B, Baykara A, Dirik E.** Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17: 217–25.
- 94. Marcus RN, Owen R, Kamen L, Manos G, McQuade RD, Carson WH, et al.** A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1110–9.
- 95. Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network.** Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1266–74.

- 96. Rossignol DA, Frye RE.** Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:783–92.
- 97. Mitchell HK, Snell EE, and Williams RJ (1941).** The concentration of “folic acid”. *Journal of American chemical society* .63.2284.
- 98. Davis RE, Nicol DJ (1988).** Folic acid. *Int J Biochem.* 20: 133-139.
- 99. Mebart J (2006) .** Manuel pratique de nutrition /l'alimentation preventive et curative. ISBN 2804148041.278p.
- 100. Scott JM (1999).** Folate and vitamin B12 . *Proc.Nutr.Soc.*58:441-448.
- 101. Blakley R L (1969).** The Biochemistry of folic acid and related pteridine In : North Holland Research Monograph. *Frontiers of Biology* . 13 : 10569.
- 102. Lucock M, Daskalakis I, Briggs D, Yates Z, Levene M (2000).** Altered folate metabolism and disposition in mothers affected by a spina bifida pregnancy : Influence of 677c 3 t methylenetetrahydrofolate reductase and 2756a 3 g methionine synthase genotypes. *Mol Genet Metabol.* 70:27–44.
- 103. Brody T (1999) .** Nutritional Biochemistry. Second Edition : elsevier ISBN 0121348369 :623-624.
- 104. Joubert F, Hammoud C , Chevallier B (2002).** Carences vitaminiques (hormis lacarence en vitamine D). *Encyl. Méd. Chir . (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie , 4-056-A-10,p5.*
- 105. Joubert F, Hammoud C, Chevallier B (2000).** Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D). *Encyl. Méd. Chir. (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS , Paris), Pédiatrie , 4-056- A -10, p 10.*
- 106. Lynn B. Bailey and Jesse F.Gregory,III (1999).** Folate metabolism and Requirements . *Journal of nutrition.* 129:779-782.
- 107. Chakravarty I, Sinha RK.** Prevalence of micronutrient deficiency based on results obtained from the national pilot program on control of micronutrient malnutrition. *Nutr Rev* 2002;60:S53-8.

- 108. Chanarin I** (1969). The megaloblastic anaemias. First Edition : London, United Kingdom:Blackwell : 786–829.
- 109.** <http://duchampalatable.inist.fr/spip.php?article54>.
- 110. Girard, C. L. and D. Remond.** 2003. Net flux of folates and vitamin B12 through the gastrointestinal tract of sheep. *Can. J. Anim. Sci.* 83:273-278.
- 111. Gregory, J. F. 3rd.** 2001. Case study: folate bioavailability. *J. Nutr.* 131:1376S-1382S.
- 112. Grummer, R. R.** 1993. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 76:3882-3896.
- 113. McDowell, L. R.** 2000. Vitamins in animal and human nutrition. 2nd edition, Iowa State University Press, Ames, IA.
- 114. Santschi, D. E., R. Berthiaume, J. J. Matte, A. F. Mustafa and C. L. Girard.** 2005a. Fate of supplementary B-vitamins in the gastrointestinal tract of dairy cows. *J. Dairy Sci.* 88:2043-2054.
- 115. Blair, J. A., I. T. Johnson, and A. J. Matty.** 1974. Absorption of folic acid by everted segments of rat jejunum. *J. Physiol.* 236:653-661.
- 116. Kennedy, D. G., A. Cannavan, A. Molloy, F. O'Harte, S. M. Taylor, S. Kennedy, and W. J. Blanchflower.** 1990. MethylmalonylCoA mutase (EC 5.4.99.2) and methionine synthetase (EC2.1.1.13) in the tissues of cobalt-vitamin B12 deficient sheep. *Br. J. Nutr.* 64: 721-732.
- 117. Lucock, M.** 2000. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol. Genet. Metab.* 71:121-38.
- 118. Steinberg, S. E.** 1984. Mechanisms of folate homeostasis. *Am. J. Physiol.* 246:G319-G324.

- 119. Shane, B. and E. L. Stokstad.** 1985. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu. Rev. Nutr.* 5:115-141.
- 120. Matherly, L. H. and D. I. Goldman.** 2003. Membrane transport of folates. *Vitam. Horm.* 66:403-456.
- 121. Appling, D. R.** 1991. Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes. *FASEB J.* 5:2645-2651.
- 122. Bollheimer, L. C., R. Buettner, A. Kullmann, and F. Kullmann.** 2005. Folate and its preventive potential in colorectal carcinogenesis. How strong is the biological and epidemiological evidence? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 55:13-36.
- 123. Nguyen TT, Dyer DL, Dunning DD, Rubin SA, Grant KE, Said HM** Human intestinal folate transport: cloning, expression, and distribution of complementary RNA.1997, *Gastroenterology* 112:783-791.
- 124. Galivan J, Ryan TJ, Chave K, Rhee M, Yao R, Yin D** Glutamyl hydrolase.pharmacological role and enzymatic characterization.2000, *Pharmacol Ther* 85:207-215.
- 125. Scott JM, Weir DG** Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry.1998, *J Cardiovasc Risk* 5:223-227.
- 126.** <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A7-folates-2010.htm>
- 127. Aslinia, F., Mazza, J. J., & Yale, S. H. (2006).** Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clinical Medicine & Research*, 4(3), 236-241.
- 128. Fleming, A., & Copp, A. J. (1998).** Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects. *Science*, 280(5372), 2107-2109.
- 129. Honein, M., Paulozzi, L. J., Mathews, T. J., Erickson, J., & C.Wong, L. (2001).** Impact of folic acid fortification of the us food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 285(23), 2981-2986.

- 130. Stover, P. J. (2004).** Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutrition Reviews*, 62, S3-S12.
- 131. Tamura, T., & Picciano, M. F. (2006).** Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr*, 83(5), 993-1016.
- 132.** <http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---H/Homocysteine.htm>
- 133.** <http://www.md.ucl.ac.be/entites/mint/intr/hainaut/mte/dossiermte/figure5c.html>
- 134.** https://www.google.com/search?q=sch%C3%A9ma+de+conversion+de+l%27homocysteine+en+m%C3%A9thionine&biw=1024&bih=667&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ei=GUjHVIfZG6ToywOM4IHwBg&ved=0CAYQ_AUoAQ
- 135.** https://www.google.com/search?q=sch%C3%A9ma+de+conversion+de+l%27homocysteine+en+m%C3%A9thionine&biw=1024&bih=667&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ei=GUjHVIfZG6ToywOM4IHwBg&ved=0CAYQ_AUoAQ
- 136. Tarr, R., & Pufulete, M. (2005).** Folate and colorectal cancer - a review of the current evidence. *Nutrition Bulletin*, 30(4), 356-363.
- 137. Joshi, R., Adhikari, S., Patro, B. S., Chattopadhyay, S., & Mukherjee, T. (2001).** Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(12), 1390-1399.
- 138. Gliszczyńska-Swigło, A. (2007).** Folates as antioxidants. *Food Chemistry*, 101(4), 1480-1483.
- 139. Stocker, P., Lesgards, J.-F., Vidal, N., Chalier, F., & Prost, M. (2003).** ESR study of a biological assay on whole blood: antioxidant efficiency of various vitamins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1621(1), 1-8.

- 140. Jean-Marie M.** Autisme et déficit en folates : La piste de la grossesse vol 43, N°452-mai 2013.
- 141. *Rôle d'auto-anticorps des récepteurs de folate dans l'autisme infantile.*** Ramaekers VT, Quadros EV, Sequeira JM, CHU de Liège (Belgique). *Mol Psy* 2013; 18: 270-1. doi: 10.1038 / mp.2012.22.
- 142. *Auto-anticorps des récepteurs cérébraux folate dans les troubles du spectre autistique.*** Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, et al. *Mol Psy* 2013; 18: 369-81. doi: 10.1038 / mp.2011.175.
- 143. Stéphanie Gardier,** La prise d'acide folique réduit le risque d'autisme, 2013, <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/02/12/19842-prise-dacide-folique-reduit-risque-dautisme>.
- 144. Pal Suren,** Association Entre maternelle utilisation de suppléments d'acide folique et risque de troubles du spectre autistique chez les enfants, 13 Février 2013, Vol 309, N° 6<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1570279>. Consulté le 17/12/2014.
- 145. Véronique Marsollie,** L'acide folique contre le risque d'autisme, 2013, <http://www.cite-sciences.fr/fr/ressources/actualites>. Consulté le 17/10/2014.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم: 09

سنة : 2015

التوحد ونقص حمض الفوليك أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : مريم عبدالغاني

المزودة في : 14 دجنبر 1989 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التوحد، نقص حمض الفوليك، مضادات أجسام ذاتية مضادة المستقبلات ألفا لحمض الفوليك.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: محمد زكرياء بشرا

أستاذ في الطب النفسي

مشرفة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء المجهرية

السيد: حسن كسرا

أستاذ في الطب النفسي

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم

أعضاء